

PATENT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Application No. : To Be Determined Confirmation No. :
Applicant : Thomas CHRISTOPH
Filed :
TC/A.U. : To Be Determined
Examiner : To Be Determined
Docket No. : 029310.53299US
Customer No. : 23911
Title : Combination of Selected Opioids with Muscarine
Antagonists for Treating Urinary Incontinence

CLAIM FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. §119

Mail Stop PATENT APPLICATION

Director of the USPTO
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

The benefit of the filing date of prior foreign application No. 101 46 275.1, filed in Federal Republic of Germany on September 18, 2001, is hereby requested and the right of priority under 35 U.S.C. §119 is hereby claimed.

In support of this claim, filed herewith is a certified copy of the original foreign application.

Respectfully submitted,



J. D. Evans
Registration No. 26,269

Christopher T. McWhinney
Registration No. 42,875

Date: March 18, 2004

CROWELL & MORING LLP
Intellectual Property Group
P.O. Box 14300
Washington, DC 20044-4300
Telephone No.: (202) 624-2500
Facsimile No.: (202) 628-8844



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 101 46 275.1

Anmeldetag: 18. September 2001

Anmelder/Inhaber: Grünenthal GmbH, Aachen/DE

Bezeichnung: Kombination ausgewählter Opioide mit Muscarin-Antagonisten zur Therapie der Harninkontinenz

IPC: A 61 K 31/485

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 12. November 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Hei3

Patentanmeldung der Grünenthal GmbH, D-52078 Aachen
(eigenes Zeichen: G 3084)

Kombination ausgewählter Opioiden mit Muscarin-Antagonisten zur
Therapie der Harninkontinenz

5

10

Die Erfindung betrifft die Verwendung einer Kombination von Verbindungen der Gruppe A, insbesondere Opioiden, und Verbindungen der Gruppe B, insbesondere Antimuskarinika und anderen überwiegend peripher wirkenden Stoffen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz sowie entsprechende Arzneimittel und Verfahren zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz.

15

20

25

Harninkontinenz ist der unwillkürliche Harnabgang. Dieser tritt unkontrolliert auf, wenn der Druck innerhalb der Harnblase den Druck übersteigt, der zum Schließen des Harnleiters notwendig ist. Ursachen können zum einen ein erhöhter interner Blasendruck (z. B. durch Detrusorinstabilität) mit der Folge der Dranginkontinenz und zum anderen ein erniedrigter Sphinkterdruck (z. B. nach Geburt oder chirurgischen Eingriffen) mit der Folge der Streßinkontinenz sein. Der Detrusor ist die grob gebündelte mehrschichtige Blasenwandmuskulatur, deren Kontraktion zur Harnentleerung führt, der Sphinkter der Schließmuskel der Harnröhre. Es treten Mischformen dieser Inkontinenzarten sowie die sogenannte Überflußinkontinenz (z. B. bei benigner Prostatahyperplasie) oder Reflexinkontinenz (z. B. nach Rückenmarksschädigungen) auf. Näheres dazu findet sich bei Chutka, D. S. und Takahashi, P. Y., 1998, Drugs 560: 587-595.

30

Harndrang ist der auf Harnentleerung (Miktion) abzielende Zustand vermehrter Blasenmuskelspannung bei Annäherung an die Blasenkapazität (bzw. bei deren Überschreitung). Dabei wirkt diese Anspannung als Miktionsreiz. Unter einem vermehrten Harndrang versteht man dabei insbe-

sondere das Auftreten vorzeitigen oder gehäuften manchmal sogar schmerzhaften Harndrangs bis hin zum sog. Harnzwang. Das führt in der Folge zu einer deutlich häufigeren Miktion. Ursachen können u.a. Harnblasenentzündungen und neurogene Blasenstörungen sowie auch Blasenentzündungen sein. Es sind aber noch nicht alle Ursachen geklärt.

Vermehrter Harndrang wie auch Harninkontinenz werden als extrem unangenehm empfunden und es besteht ein deutlicher Bedarf bei von diesen Indikationen betroffenen Personen, eine möglichst langfristige Verbesserung zu erreichen.

Üblicherweise werden vermehrter Harndrang und insbesondere Harninkontinenz medikamentös mit Substanzen behandelt, die an den Reflexen des unteren Harntraktes beteiligt sind (Wein, A. J., 1998, Urology 51 (Suppl. 21): 43 – 47). Meistens sind dies Medikamente, die eine hemmende Wirkung auf den Detrusormuskel, der für den inneren Blasendruck verantwortlich ist, haben. Diese Medikamente sind z. B. Parasympatholytika wie Oxybutynin, Propiverin oder Tolterodin, trizyklische Antidepressiva wie Imipramin oder Muskelrelaxantien wie Flavoxat. Andere Medikamente, die insbesondere den Widerstand der Harnröhre oder des Blasenhalses erhöhen, zeigen Affinitäten zu α -Adrenorezeptoren wie Ephedrin, zu β -Adrenorezeptoren wie Clenbutarol oder sind Hormone wie Östradiol.

Einen genauen Einblick in die verwendeten Therapeutika und Therapiemethoden, insbesondere bezüglich der Antimuskarinika und anderer peripher wirkender Stoffe, gibt hier der Übersichtsartikel von K.E. Andersson et al. „The pharmacological treatment of urinary incontinence“, BJU International (1999), 84, 923 – 947.

Auch bestimmte Diarylmethylpiperazine und -piperidine sind für diese Indikation in der WO 93/15062 beschrieben. Ebenso wurde für Tramadol ein positiver Effekt auf die Blasenfunktion in einem Rattenmodell

rhythmischer Blasenkontraktionen nachgewiesen (Nippon-Shinyaku, WO 98/46216). Weiterhin gibt es in der Literatur Untersuchungen zur Charakterisierung der opioden Nebenwirkung Harnretention, woraus sich einige Hinweise auf die Beeinflussung der Blasenfunktionen durch schwache Opioide wie Diphenoxylat (Fowler et al., 1987 J. Urol 138:735-738) und Meperidin (Doyle and Briscoe, 1976 Br J Urol 48:329-335), durch gemischte Opioidagonisten / -antagonisten wie Buprenorphin (Malinovsky et al., 1998 Anesth Analg 87:456-461; Drenger and Magora, 1989 Anesth Analg 69:348-353), Pentazocin (Shimizu et al. (2000) Br. J. Pharmacol. 131 (3): 610 – 616) und Nalbuphin (Malinovsky et al., 1998, a.a.O), sowie durch starke Opioide wie Morphin (Malinovsky et al., 1998 a.a.O; Kontani und Kawabata, (1988); Jpn J Pharmacol. Sep;48(1):31) und Fentanyl (Malinovsky et al., 1998 a.a.O) ergeben. Allerdings erfolgten diese Untersuchungen zumeist in analgetisch wirksamen Konzentrationen.

Bei den hier in Frage kommenden Indikationen ist zu beachten, daß es sich im allgemeinen um sehr langfristige medikamentöse Anwendungen handelt und sich die Betroffenen im Gegensatz zu vielen Situationen, in denen Analgetika eingesetzt werden, einer sehr unangenehmen, aber nicht unaushaltbaren Situation gegenüber sehen. Daher ist hier - noch mehr als bei Analgetika - darauf zu achten, Nebenwirkungen zu vermeiden, will der Betroffene nicht ein Übel gegen das andere tauschen. Auch sind bei einer dauerhaften Harninkontinenzbehandlung auch analgetische Wirkungen weitgehend unerwünscht.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, Stoffe oder Stoffkombinationen aufzufinden, die zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz hilfreich sind und bei den wirksamen Dosen bevorzugt gleichzeitig geringere Nebenwirkungen und/oder analgetische Wirkungen zeigen als aus dem Stand der Technik bekannt, insbesondere einen synergistischen Effekt zur Behandlung der Harninkontinenz zeigen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß eine Kombination aus Verbindungen der Gruppe A, die Opioide und andere zentralwirkende Substanzen, die mit Opioid-Rezeptoren wechselwirken und deren Effekte durch Naloxon antagonisiert werden können, oder insbesondere Substanzen, die über einen Opiat-Rezeptor, insbesondere den μ -Rezeptor, wirken, umfaßt, und Verbindungen der Gruppe B, die Muskarinantagonisten, und andere überwiegend peripher wirkende, in der Harninkontinenz bekanntermaßen wirksame Substanzen umfaßt, eine hervorragende Wirkung auf die Blasenfunktion besitzen. Weiter erwiesen sich diese Kombinationen - deutlich über das Erwartete hinaus - bereits bei sehr geringen Dosen als so wirksam, daß die kombinierten Wirkstoffe niedrig dosiert eingesetzt werden konnten. Dadurch ist zu erwarten, daß sonst bei höheren notwendigen Dosierungen auftretende Nebenwirkungen deutlich zurückgehen werden, während die therapeutische Wirkung durch diese Kombination aus peripherem, überwiegend direkt auf die Blase oder Blasenmuskulatur wirkendem, antimuskarinem Effekt und zentralem Opioid-Effekt bzw. μ -Rezeptor-Effekt voll erhalten bleibt.

Dementsprechend ist Erfindungsgegenstand die Verwendung einer Wirkstoffkombination aus wenigstens einer der **Verbindungen A** und wenigstens einer der **Verbindungen B**, mit **Verbindung A** ausgewählt aus:

Gruppe a) enthaltend:

Tramadol, O-Demethyltramadol, oder O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer physiologisch verträglichen sauren und basischen Salze bzw. Salze mit Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw. Säuren; in Form der Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder

Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder
Diastereomers;

Gruppe b) enthaltend:

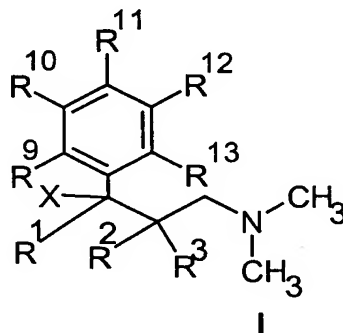
- Codein
- Dextropropoxyphen
- Dihydrocodein
- Diphenoxylat
- Ethylmorphin
- Meptazinol
- Nalbuphin
- Pethidin (Meperidine)
- Tilidin
- Tramadol
- Viminol
- Butorphanol
- Dextromoramid
- Dezocin
- Diacetylmorphin (Heroin)
- Hydrocodon
- Hydromorphon
- Ketobemidon
- Levomethadon
- Levomethadyl-Acetate (l - α -Acetylmethadol (LAAM))
- Levorphanol
- Morphin
- Nalorphin
- Oxycodon
- Pentazocin
- Piritramide

- Alfentanil
- Buprenorphin
- Etorphin
- Fentanyl
- Remifentanil
- Sufentanil

als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer physiologisch verträglichen sauren und basischen Salze bzw. Salze mit Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw. Säuren, gegebenenfalls in Form der Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers;

Gruppe c) enthaltend:

1-Phenyl-3-dimethylamino-propanverbindungen gemäß allgemeiner **Formel I**



, worin

X ausgewählt ist aus OH, F, Cl, H oder OC(O)R^7 mit R^7 ausgewählt aus C_{1-3} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

5

R^1 ausgewählt ist aus C_{1-4} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

10

R^2 und R^3 jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H oder C_{1-4} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

oder

15

R^2 und R^3 zusammen einen gesättigten C_{4-7} -Cycloalkylrest bilden, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

20

R^9 bis R^{13} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, F, Cl, Br, I, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OH, SH, OR^{14} , OCF_3 , SR^{14} , $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, SOCH_3 , SOCF_3 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , CN, COOR^{14} , NO_2 , $\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$, C_{1-6} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

25

mit R^{14} ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl; Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

$\text{PO}(\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})_2$, $\text{CO}(\text{OC}_{1-5}\text{-Alkyl})$;
 $\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{C}_{1-3}\text{-Alkyl})$, $\text{CO}(\text{C}_{1-5}\text{-Alkyl})$, $\text{CO}-\text{CHR}^{17}-$
 NHR^{18} , $\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}^{15}$, mit R^{15} ortho- $\text{OCOC}_{1-3}\text{-Alkyl}$ oder
 meta- oder para- $\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{16})_2$ mit R^{16} $\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl}$ oder
 4-Morpholino, wobei in den Resten R^{14} , R^{15} und R^{16} die
 Alkylgruppen verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder
 ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
 substituiert sein können;

mit R^{17} und R^{18} jeweils unabhängig voneinander
 ausgewählt aus H; $\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$, verzweigt oder unverzweigt,
 gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder
 mehrfach substituiert; Phenyl, Benzyl oder Phenethyl,
 jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

oder

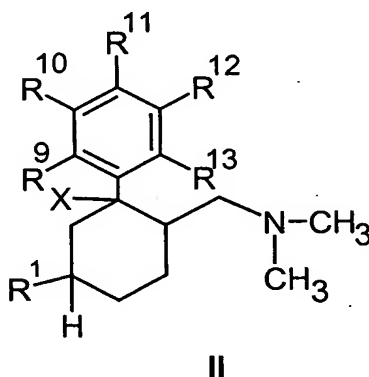
R^9 und R^{10} oder R^{10} und R^{11} zusammen einen $\text{OCH}_2\text{O}-$,
 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $\text{OCH}=\text{CH}-$, $\text{CH}=\text{CHO}-$, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{O}-$,
 $\text{OC}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$, $(\text{CH}_2)_4-$ oder $\text{OCH}=\text{CHO}$ -Ring bilden,

als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch
 verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer physiologisch
 verträglichen sauren und basischen Salze bzw. Salze mit
 Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw. Säuren; in Form
 der Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen
 ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen
 Enantiomers oder Diastereomers;

Gruppe d) enthaltend:

5

substituierte 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-
cyclohexanverbindungen gemäß allgemeiner **Formel II**



10

, worin

X ausgewählt ist aus OH, F, Cl, H oder OC(O)R^7 mit R^7
ausgewählt aus C_{1-3} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt
oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
substituiert,

15

R^1 ausgewählt ist aus C_{1-4} -Alkyl, Benzyl, CF_3 , OH, OCH_2 -
 C_6H_5 , O- C_{1-4} -Alkyl, Cl oder F und

20

R^9 bis R^{13} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H,
F, Cl, Br, I, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OH, SH, OR^{14} , OCF_3 , SR^{14} ,
 $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, SOCH_3 , SOCF_3 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , CN, COOR^{14} , NO_2 ,
 $\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$; C_{1-6} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder

ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;
Phenyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

5

mit R¹⁴ ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl; Pyridyl, Thienyl,
Thiazolyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils
unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;
PO(O-C₁₋₄-Alkyl)₂, CO(OC₁₋₅-Alkyl),
CONH-C₆H₄-(C₁₋₃-Alkyl), CO(C₁₋₅-Alkyl), CO-CHR¹⁷-
NHR¹⁸, CO-C₆H₄-R¹⁵, mit R¹⁵ ortho-OCOC₁₋₃-Alkyl oder
meta- oder para-CH₂N(R¹⁶)₂ mit R¹⁶ C₁₋₄-Alkyl oder
4-Morpholino, wobei in den Resten R¹⁴, R¹⁵ und R¹⁶ die
Alkylgruppen verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder
ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
substituiert sein können;

10

15

mit R¹⁷ und R¹⁸ jeweils unabhängig voneinander
ausgewählt aus H; C₁₋₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt,
gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder
mehrfach substituiert; Phenyl, Benzyl oder Phenethyl,
jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

20

oder

25

R⁹ und R¹⁰ oder R¹⁰ und R¹¹ zusammen einen OCH₂O-,
OCH₂CH₂O-, OCH=CH-, CH=CHO-, CH=C(CH₃)O-,
OC(CH₃)=CH-, (CH₂)₄- oder OCH=CHO-Ring bilden,
als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch
verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer physiologisch
verträglichen sauren und basischen Salze bzw. Salze mit
Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw. Säuren; in Form

30

der Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers;

5

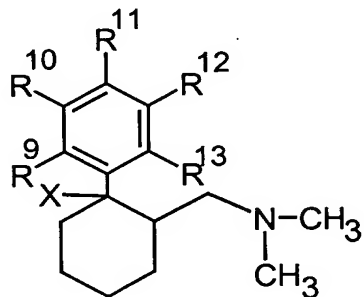
und/oder

Gruppe e) enthaltend:

10

6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen gemäß allgemeiner **Formel III**

15



III

20

, worin

X ausgewählt ist aus OH, F, Cl, H oder OC(O)R^7 mit R^7 ausgewählt aus C_{1-3} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt

oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, und

R^9 bis R^{13} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, F, Cl, Br, I, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OH, SH, OR^{14} , OCF_3 , SR^{14} , $NR^{17}R^{18}$, $SOCH_3$, $SOCF_3$, SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , CN, $COOR^{14}$, NO_2 , $CONR^{17}R^{18}$; C_{1-6} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

mit R^{14} ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl; Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; $PO(O-C_{1-4}\text{-Alkyl})_2$, $CO(OC_{1-5}\text{-Alkyl})$, $CONH-C_6H_4-(C_{1-3}\text{-Alkyl})$, $CO(C_{1-5}\text{-Alkyl})$, $CO-CHR^{17}-NHR^{18}$, $CO-C_6H_4-R^{15}$, mit R^{15} ortho- $OCOC_{1-3}\text{-Alkyl}$ oder meta- oder para- $CH_2N(R^{16})_2$ mit R^{16} C_{1-4} -Alkyl oder 4-Morpholino, wobei in den Resten R^{14} , R^{15} und R^{16} die Alkylgruppen verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können;

mit R^{17} und R^{18} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus H; C_{1-6} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

oder

R^9 und R^{10} oder R^{10} und R^{11} zusammen einen OCH_2O- ,
 OCH_2CH_2O- , $OCH=CH-$, $CH=CHO-$, $CH=C(CH_3)O-$,
 $OC(CH_3)=CH-$, $(CH_2)_4-$ oder $OCH=CHO$ -Ring bilden,

mit der Maßgabe, daß, wenn R^9 , R^{11} und R^{13} H entsprechen,
 und einer von R^{10} oder R^{12} H und der andere OCH_3 entspricht, X
 nicht OH sein darf,

als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch
 verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer physiologisch
 verträglichen sauren und basischen Salze bzw. Salze mit
 Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw. Säuren; in Form
 der Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen
 ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen
 Enantiomers oder Diastereomers;

und mit wenigstens einer der **Verbindungen B**, ausgewählt aus:

den Antimuskarinika: Atropin, Oxybutinin, Propiverin,
 Propanthelin, Emepronium, Trospium, Tolterodin,
 Darifenacin und α,α -Diphenylelessigsäure-4-(N-methyl-
 piperidyl)-ester, sowie Duloxetine, Imipramin und
 Desmopressin,

als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch
 verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer
 physiologisch verträglichen sauren und basischen Salze
 bzw. Salze mit Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw.
 Säuren, gegebenenfalls in Form der Enantiomere,

Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer
Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen
Enantiomers oder Diastereomers;

5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem
Harndrang bzw. Harninkontinenz.

Überraschenderweise hatte sich herausgestellt, daß die Kombination der
genannten Substanzen bestimmte physiologische Parameter, die bei ver-
10 mehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz von Bedeutung sind, deutlich
positiv beeinflussen. Jede einzelne dieser Veränderungen kann eine
deutliche Erleichterung im symptomatischen Bild von betroffener Patienten
bedeuten.

15

Im Sinne dieser Erfindung versteht man unter Alkyl- bzw. Cykloalkyl-Resten
gesättigte und ungesättigte (aber nicht aromatische), verzweigte,
unverzweigte und cyclische Kohlenwasserstoffe, die unsubstituiert oder
ein- oder mehrfach substituiert sein können. Dabei steht C₁₋₂-Alkyl für C1-
20 oder C2-Alkyl, C₁₋₃-Alkyl für C1-, C2- oder C3-Alkyl, C₁₋₄-Alkyl für C1-, C2-,
C3- oder C4-Alkyl, C₁₋₅-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4- oder C5-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl
für C1-, C2-, C3-, C4-, C5- oder C6-Alkyl, C₁₋₇-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-,
C5-, C6- oder C7-Alkyl, C₁₋₈-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7- oder
C8-Alkyl, C₁₋₁₀-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9- oder
25 C10-Alkyl und C₁₋₁₈-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9-,
C10-, C11-, C12-, C13-, C14-, C15-, C16-, C17- oder C18-Alkyl. Weiter
steht C₃₋₄-Cycloalkyl für C3- oder C4-Cycloalkyl, C₃₋₅-Cycloalkyl für C3-, C4-
oder C5-Cycloalkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl für C3-, C4-, C5- oder C6-Cycloalkyl,
C₃₋₇-Cycloalkyl für C3-, C4-, C5-, C6- oder C7-Cycloalkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl für
30 C3-, C4-, C5-, C6-, C7- oder C8-Cycloalkyl, C₄₋₅-Cycloalkyl für C4- oder C5-
Cycloalkyl, C₄₋₆-Cycloalkyl für C4-, C5- oder C6-Cycloalkyl, C₄₋₇-Cycloalkyl
für C4-, C5-, C6- oder C7-Cycloalkyl, C₅₋₆-Cycloalkyl für C5- oder C6-

Cycloalkyl und C₅₋₇-Cycloalkyl für C5-, C6- oder C7-Cycloalkyl. In Bezug auf Cycloalkyl umfaßt der Begriff auch gesättigte Cycloalkyle, in denen ein oder 2 Kohlenstoffatome durch ein Heteroatom, S, N oder O ersetzt sind. Unter den Begriff Cycloalkyl fallen aber insbesondere auch ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfach, ungesättigte Cycloalkyle ohne Heteroatom im Ring, solange das Cycloalkyl kein aromatisches System darstellt. Vorzugsweise sind die Alkyl- bzw. Cykloalkyl-Reste Methyl, Ethyl, Vinyl (Ethenyl), Propyl, Allyl (2-Propenyl), 1-Propinyl, Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, Cyclopropyl, 2-Methylcyclopropyl, Cyclopropylmethyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, aber auch Adamantyl, CHF₂, CF₃ oder CH₂OH sowie Pyrazolinon, Oxopyrazolinon, [1,4]Dioxan oder Dioxolan.

Dabei versteht man im Zusammenhang mit Alkyl und Cycloalkyl – solange dies nicht ausdrücklich anders definiert ist - unter dem Begriff substituiert im Sinne dieser Erfindung die Substitution mindestens eines (gegebenenfalls auch mehrerer) Wasserstoffreste(s) durch F, Cl, Br, I, NH₂, SH oder OH, wobei unter „mehrfach substituiert“ bzw. „substituiert“ bei mehrfacher Substitution zu verstehen ist, daß die Substitution sowohl an verschiedenen als auch an gleichen Atomen mehrfach mit den gleichen oder verschiedenen Substituenten erfolgt, beispielsweise dreifach am gleichen C-Atom wie im Falle von CF₃ oder an verschiedenen Stellen wie im Falle von -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. Besonders bevorzugte Substituenten sind hier F, Cl und OH. In Bezug auf Cycloalkyl kann der Wasserstoffrest auch durch OC₁₋₃-Alkyl oder C₁₋₃-Alkyl (jeweils ein- oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert), insbesondere Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, CF₃, Methoxy oder Ethoxy, ersetzt sein.

Unter dem Begriff (CH₂)₃₋₆ ist -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- und CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- zu verstehen, unter

$(\text{CH}_2)_{1-4}$ ist $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ und $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ zu verstehen, unter $(\text{CH}_2)_{4-5}$ ist $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ und $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ zu verstehen, etc.

5 Unter einem Aryl-Rest werden Ringsysteme mit mindestens einem aromatischen Ring aber ohne Heteroatome in auch nur einem der Ringe verstanden. Beispiele sind Phenyl-, Naphthyl-, Fluoranthenyl-, Fluorenyl-, Tetralinyl- oder Indanyl, insbesondere 9H-Fluorenyl- oder Anthracenyl-Reste, die unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert sein
10 können.

Unter einem Heteroaryl-Rest werden heterocyclische Ringsysteme mit mindestens einem ungesättigten Ring verstanden, die ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel
15 enthalten und auch einfach oder mehrfach substituiert sein können. Beispielsweise seien aus der Gruppe der Heteroaryle Furan, Benzofuran, Thiophen, Benzothiophen, Pyrrol, Pyridin, Pyrimidin, Pyrazin, Chinolin, Isochinolin, Phthalazin, Benzo-1,2,5 thiadiazol, Benzothiazol, Indol, Benzotriazol, Benzodioxolan, Benzodioxan, Carbazol, Indol und Chinazolin
20 aufgeführt.

Dabei versteht man im Zusammenhang mit Aryl und Heteroaryl unter substituiert die Substitution des Aryls oder Heteroaryls mit R^{23} , OR^{23} einem Halogen, vorzugsweise F und/oder Cl, einem CF_3 , einem CN, einem NO_2 ,
25 einem $\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, einem C_{1-6} -Alkyl (gesättigt), einem C_{1-6} -Alkoxy, einem C_{3-8} -Cycloalkoxy, einem C_{3-8} -Cycloalkyl oder einem C_{2-6} -Alkylen.

Dabei steht der Rest R^{23} für H, einen C_{1-10} -Alkyl-, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl-, einen Aryl- oder Heteroaryl- oder für einen über eine C_{1-3} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, wobei diese Aryl
30

und Heteroarylreste nicht selbst mit Aryl- oder Heteroaryl-Resten substituiert sein dürfen,

5 die Reste R^{24} und R^{25} , gleich oder verschieden, für H, einen C_{1-10} -Alkyl-, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-3} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest bedeuten, wobei diese Aryl und Heteroarylreste nicht selbst mit Aryl- oder Heteroaryl-Resten substituiert sein dürfen,

10 oder die Reste R^{24} und R^{25} bedeuten zusammen $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{26}CH_2CH_2$ oder $(CH_2)_{3-6}$, und

15 der Rest R^{26} für H, einen C_{1-10} -Alkyl-, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl-, einen Aryl-, oder Heteroaryl- Rest oder für einen über eine C_{1-3} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, wobei diese Aryl und Heteroarylreste nicht selbst mit Aryl- oder Heteroaryl-Resten substituiert sein dürfen.

20 Unter dem Begriff Salz ist jegliche Form des erfindungsgemäßen Wirkstoffes zu verstehen, in dem dieser eine ionische Form annimmt bzw. geladen ist und mit einem Gegenion (einem Kation oder Anion) gekoppelt ist bzw. sich in Lösung befindet. Darunter sind auch Komplexe des Wirkstoffes mit anderen Molekülen und Ionen zu verstehen, insbesondere Komplexe, die über ionische Wechselwirkungen komplexiert sind.

25

Unter dem Begriff des physiologisch verträglichen Salzes mit Kationen oder Basen versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen - meist einer (deprotonierten) Säure - als Anion mit mindestens einem, vorzugsweise anorganischen, Kation, die
30 physiologisch – insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder

Säugetier – verträglich sind. Besonders bevorzugt sind die Salze der Alkali- und Erdalkalimetalle aber auch mit NH_4^+ , insbesondere aber (Mono-) oder (Di-) Natrium-, (Mono-) oder (Di-) Kalium-, Magnesium- oder Calcium-Salze.

5

Unter dem Begriff des physiologisch verträglichen Salzes mit Anionen oder Säuren versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen – meist, beispielsweise am Stickstoff, protoniert - als Kation mit mindestens einem Anion, die physiologisch – insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier –

10 verträglich sind. Insbesondere versteht man darunter im Sinne dieser Erfindung das mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildete Salz, nämlich Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren, die physiologisch - insbesondere bei Anwendung im

15 Menschen und/oder Säugetier - verträglich sind. Beispiele für physiologisch verträgliche Salze bestimmter Säuren sind Salze der: Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Apfelsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure, 1,1-Dioxo-1,2-dihydro-1,6-benzo[d]isothiazol-3-on (Saccharinsäure),

20 Monomethylsebacinsäure, 5-Oxo-prolin, Hexan-1-sulfonsäure, Nicotinsäure, 2-, 3- oder 4-Aminobenzoessäure, 2,4,6-Trimethylbenzoessäure, α -Liponsäure, Acetylglycin, Acetylsalicylsäure, Hippursäure und/oder Asparaginsäure. Besonders bevorzugt ist das Hydrochlorid-Salz.

25

Geeignete Salze im Sinne dieser Erfindung und in jeder beschriebenen Verwendung und jedem der beschriebenen Arzneimittel sind Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren und/oder einem Zuckeraustauschstoff wie Saccharin, Cyclamat oder

30 Acesulfam. Besonders bevorzugt ist jedoch das Hydrochlorid.

Verbindungen der **Gruppe a)** und deren Herstellung sind aus der DE 44 26 245 A1 bekannt. Verbindungen der **Gruppe b)** und **c)** und deren Herstellung sind aus der DE 195 25 137 A1 bekannt.

- 5 In einer bevorzugten Ausführungsform gilt für die erfindungsgemäße Verwendung, daß die **Verbindung A** in **Gruppe a)** ausgewählt ist aus:

10 Tramadol, (+)-Tramadol, (+)-O-Demethyltramadol oder (+)-O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol,
vorzugsweise Tramadol oder (+)-Tramadol,
insbesondere (+)-Tramadol.

In einer bevorzugten Ausführungsform gilt für die erfindungsgemäße Verwendung, daß die **Verbindung A** in **Gruppe b)** ausgewählt ist aus:

15

- Codein
- Dextropropoxyphen
- Dihydrocodein
- Diphenoxylat
- Ethylmorphin
- Meptazinol
- Nalbuphin
- Pethidin (Meperidine)
- Tilidin
- Viminol
- Butorphanol
- Dezocin
- Nalorphin
- Pentazocin
- Buprenorphin

, vorzugsweise

- Codein
- Dextropropoxyphen
- Dihydrocodein
- Meptazinol
- Nalbuphin
- Tilidin
- Buprenorphin

5 In einer bevorzugten Ausführungsform gilt für die erfindungsgemäße Verwendung, daß die **Verbindung A** in **Gruppe c)** ausgewählt ist aus Verbindungen gemäß **Formel I** für die gilt:

X ausgewählt ist aus

10

OH, F, Cl, OC(O)CH₃ oder H, vorzugsweise OH, F, OC(O)CH₃ oder H,

und/oder

15

R¹ ausgewählt ist aus

C₁₋₄-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; vorzugsweise CH₃, C₂H₅, C₄H₉ oder t-Butyl, insbesondere CH₃ oder C₂H₅,

20

und/oder

R² und R³ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, C₁₋₄-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; vorzugsweise H, CH₃, C₂H₅, i-Propyl oder t-Butyl, insbesondere H oder CH₃, vorzugsweise R³ = H,

5

oder

R² und R³ zusammen einen C₅₋₆-Cycloalkylrest bilden, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, vorzugsweise gesättigt und unsubstituiert, insbesondere Cyclohexyl.

10

und/oder

15

R⁹ bis R¹³, wobei 3 oder 4 der Reste R⁹ bis R¹³ H entsprechen müssen, unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

20

H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃ oder C₁₋₄-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; OR¹⁴ oder SR¹⁴, mit R¹⁴ ausgewählt aus C₁₋₃-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt;

vorzugsweise H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OCH₃ oder SCH₃

25

oder R¹² und R¹¹ einen 3,4-OCH=CH-Ring bilden

insbesondere

30

wenn R⁹, R¹¹ und R¹³ H entsprechen, einer von R¹⁰ oder R¹² auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ oder SR¹⁴, vorzugsweise OH, CF₂H, OCH₃ oder SCH₃

oder,

5

wenn R⁹ und R¹³ H entsprechen und R¹¹ OH, OCH₃, Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht, einer von R¹⁰ oder R¹² auch H entspricht, während der andere OH, OCH₃, Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht,

10

oder,

wenn R⁹, R¹⁰, R¹² und R¹³ H entsprechen, R¹¹ ausgewählt ist aus CF₃, CF₂H, Cl oder F, vorzugsweise F,

15

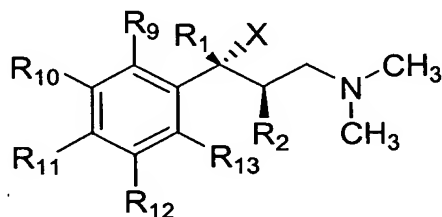
oder,

wenn R¹⁰, R¹¹ und R¹² H entsprechen, einer von R⁹ oder R¹³ auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus OH, OC₂H₅ oder OC₃H₇.

20

Dabei ist es für Verbindungen der **Gruppe c)** besonders bevorzugt, wenn gilt, daß Verbindungen der **Formel I** mit R³ = H in Form der Diastereomeren mit der relativen Konfiguration Ia

25



Ia

vorliegen, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil dieses Diastereomeren im Vergleich zum anderen Diastereomeren oder als reines Diastereomer verwendet werden

und/oder

daß die Verbindungen der **Formel I** in Form des (+)-Enantiomeren, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil des (+)-Enantiomeren im Vergleich zum (-)-Enantiomeren einer racemischen Verbindung oder als reines (+)-Enantiomer verwendet werden.

Dabei ist es besonders bevorzugt, wenn **Verbindung A** ausgewählt aus folgender Gruppe verwendet wird:

- (2RS,3RS)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol,
- (+)-(2R,3R)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3,4-Dichlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3-Difluoromethyl-phenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-1-Dimethylamino-2-methyl-3-(3-methylsulfanyl-phenyl)-pentan-3-ol,
- (3RS)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-4,4-dimethyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methyl-propyl)-phenol,
- (1RS,2RS)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
- (+)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
- (+)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
- (-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol,
- (+)-(1R,2R)-Essigsäure-3-dimethylamino-1-ethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-propylester,
- (1RS)-1-(1-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-1-(3-methoxy-

- phenyl)-propan-1-ol,
- (2RS, 3RS)-3-(4-Chlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
- (+)-(2R,3R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methyl-propyl)-phenol,
- (2RS,3RS)-4-Dimethylamino-2-(3-methoxy-phenyl)-3-methyl-butan-2-ol und
- (+)-(2R,3R)-4-Dimethylamino-2-(3-methoxy-phenyl)-3-methyl-butan-2-ol,

vorzugsweise als Hydrochlorid.

In einer bevorzugten Ausführungsform gilt für die erfindungsgemäße Verwendung, daß die **Verbindung A** in **Gruppe d)** ausgewählt ist aus Verbindungen gemäß **Formel II** für die gilt, daß:

X ausgewählt ist aus

OH, F, Cl, OC(O)CH₃ oder H, vorzugsweise OH, F oder H, insbesondere OH,

und/oder

R¹ ausgewählt ist aus

C₁₋₄-Alkyl, CF₃, OH, O-C₁₋₄-Alkyl, Cl oder F, vorzugsweise OH, CF₃ oder CH₃,

und/oder

R⁹ bis R¹³, wobei 3 oder 4 der Reste R⁹ bis R¹³ H entsprechen müssen, unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃ oder C₁₋₄-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; OR¹⁴ oder SR¹⁴, mit R¹⁴ ausgewählt aus C₁₋₃-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt;

5

vorzugsweise H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OCH₃ oder SCH₃

oder R¹² und R¹¹ einen 3,4-OCH=CH-Ring bilden,

10

insbesondere

wenn R⁹, R¹¹ und R¹³ H entsprechen, einer von R¹⁰ oder R¹² auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

15

Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ oder SR¹⁴, vorzugsweise OH, CF₂H, OR¹⁴ oder SCH₃, insbesondere OH oder OC₁₋₃-Alkyl, vorzugsweise OH oder OCH₃,

oder,

20

wenn R⁹ und R¹³ H entsprechen und R¹¹ OH, OCH₃, Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht, einer von R¹⁰ oder R¹² auch H entspricht, während der andere OH, OCH₃, Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht,

25

oder,

wenn R⁹, R¹⁰, R¹² und R¹³ H entsprechen, R¹¹ ausgewählt ist aus CF₃, CF₂H, Cl oder F, vorzugsweise F,

30

oder,

wenn R^{10} , R^{11} und R^{12} H entsprechen, einer von R^9 oder R^{13} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus OH, OC_2H_5 oder OC_3H_7 ,

5

ganz insbesondere bevorzugt,

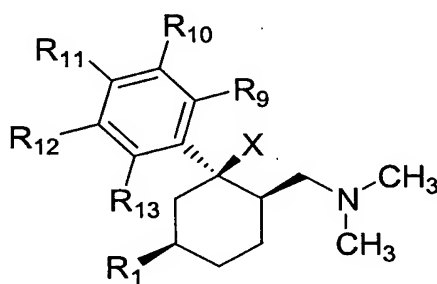
wenn R^9 , R^{11} und R^{13} H entsprechen, einer von R^{10} oder R^{12} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

10

Cl, F, OH, SH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} oder SR^{14} , vorzugsweise OH oder OR^{14} , insbesondere OH oder OC_{1-3} -Alkyl, vorzugsweise OH oder OCH_3 .

15

Dabei ist es für Verbindungen der **Gruppe d)** besonders bevorzugt, wenn gilt, daß Verbindungen der **Formel II** in Form der Diastereomeren mit der relativen Konfiguration IIa



IIa

20

vorliegen, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil dieses Diastereomeren im Vergleich zum anderen Diastereomeren oder als reines Diastereomer verwendet werden,

25

und/oder

daß die Verbindungen der **Formel II** in Form des (+)-Enantiomeren, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil des (+)-Enantiomeren im Vergleich zum (-)-Enantiomeren einer racemischen Verbindung oder als reines (+)-Enantiomer verwendet werden.

5

Dabei ist es besonders bevorzugt, wenn **Verbindung A** ausgewählt aus folgender Gruppe verwendet wird:

- (1RS,3RS,6RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexan-1,3-diol,
- (+)-(1R,3R,6R)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexan-1,3-diol,
- (1RS,3RS,6RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-hydroxyphenyl)-cyclohexan-1,3-diol,
- (1RS,3SR,6RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexan-1,3-diol,
- (+)-(1R,2R,5S)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-5-methyl-cyclohexyl)-phenol oder
- (1RS,2RS,5RS)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-5-trifluoromethyl-cyclohexyl)-phenol,

10

vorzugsweise als Hydrochlorid.

In einer bevorzugten Ausführungsform gilt für die erfindungsgemäße Verwendung, daß die **Verbindung A** in **Gruppe e)** ausgewählt ist aus Verbindungen gemäß **Formel III** für die gilt, daß:

15

X ausgewählt ist aus

OH, F, Cl, OC(O)CH₃ oder H, vorzugsweise OH, F oder H, insbesondere F oder H.

20

und/oder

R^9 bis R^{13} , wobei 3 oder 4 der Reste R^9 bis R^{13} H entsprechen müssen, unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 oder C_{1-4} -Alkyl, gesättigt und
 5 unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; OR^{14} oder SR^{14} , mit
 R^{14} ausgewählt aus C_{1-3} -Alkyl, gesättigt und unsubstituiert,
 verzweigt oder unverzweigt;

vorzugsweise H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OCH_3 oder SCH_3

10 oder R^{12} und R^{11} einen 3,4-OCH=CH-Ring bilden

insbesondere dadurch gekennzeichnet, daß,

15 wenn R^9 , R^{11} und R^{13} H entsprechen, einer von R^{10} oder R^{12}
 auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} oder SR^{14} , vorzugsweise OH,
 CF_2H , OR^{14} oder SCH_3 , insbesondere OH oder OC_{1-3} -
 20 Alkyl, vorzugsweise OH oder OCH_3 ,

oder,

wenn R^9 und R^{13} H entsprechen und R^{11} OH, OCH_3 , Cl oder F,
 25 vorzugsweise Cl, entspricht, einer von R^{10} oder R^{12} auch H
 entspricht, während der andere OH, OCH_3 , Cl oder F,
 vorzugsweise Cl, entspricht,

oder,

wenn R^9 , R^{10} , R^{12} und R^{13} H entsprechen, R^{11} ausgewählt ist aus CF_3 , CF_2H , Cl oder F, vorzugsweise F,

oder,

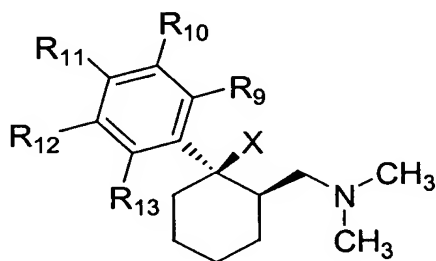
wenn R^{10} , R^{11} und R^{12} H entsprechen, einer von R^9 oder R^{13} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus OH, OC_2H_5 oder OC_3H_7 ,

ganz insbesondere bevorzugt,

wenn R^9 , R^{11} und R^{13} H entsprechen, einer von R^{10} oder R^{12} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

Cl, F, OH, SH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} oder SR^{14} , vorzugsweise OH oder OR^{14} , insbesondere OH oder OC_{1-3} -Alkyl, vorzugsweise OH oder OCH_3 .

Dabei ist es für Verbindungen der **Gruppe e)** besonders bevorzugt, wenn gilt, daß Verbindungen der **Formel III** in Form ihrer Diastereomeren mit der relativen Konfiguration IIIa



IIIa

vorliegen, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil dieses Diastereomeren im Vergleich zum anderen Diastereomeren oder als reines Diastereomer verwendet werden

5 **und/oder**

, daß die Verbindungen der **Formel III** in Form des (+)-Enantiomeren, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil des (+)-Enantiomeren im Vergleich zum (-)-Enantiomeren einer racemischen Verbindung oder als reines (+)-Enantiomer verwendet werden.

Dabei ist es besonders bevorzugt, wenn **Verbindung A** ausgewählt aus folgender Gruppe verwendet wird:

- (+)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-fluoro-cyclohexyl)-phenol,
- (+)-(1S,2S)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol oder
- (-)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol,

vorzugsweise als Hydrochlorid.

Für eine besonders bevorzugte Verwendung gilt, daß die **Verbindung B** ausgewählt ist aus:

Darifenacin, Duloxetine, Oxybutinin oder Tolterodin,

vorzugsweise ausgewählt ist aus

Duloxetine, Oxybutinin oder Tolterodin,

vorzugsweise ausgewählt ist aus

Oxybutinin oder Tolterodin.

Auch wenn die erfindungsgemässen Verwendungen lediglich geringe Nebenwirkungen zeigen, kann es beispielsweise zur Vermeidung von bestimmten Formen der Abhängigkeit auch von Vorteil sein, neben der Kombination der **Verbindungen A** und **B** auch Morphinantagonisten, insbesondere Naloxon, Naltrexon und/oder Levallorphan, zu verwenden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine Wirkstoffkombination aus wenigstens einer der **Verbindungen A** und wenigstens einer der **Verbindungen B**, mit **Verbindung A** ausgewählt aus:

Gruppe a) enthaltend:

Tramadol, O-Demethyltramadol oder O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer physiologisch verträglichen sauren und basischen Salze bzw. Salze mit Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw. Säuren; in Form der Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers;

Gruppe b) enthaltend:

- Codein
- Dextropropoxyphen
- Dihydrocodein
- Diphenoxylat
- Ethylmorphin
- Meptazinol
- Nalbuphin
- Pethidin (Meperidine)

- Tilidin
- Tramadol
- Viminol
- Butorphanol
- Dextromoramid
- Dezocin
- Diacetylmorphin (Heroin)
- Hydrocodon
- Hydromorphon
- Ketobemidon
- Levomethadon
- Levomethadyl-Acetate (l - α -Acetylmethadol (LAAM))
- Levorphanol
- Morphin
- Nalorphin
- Oxycodon
- Pentazocin
- Piritramide
- Alfentanil
- Buprenorphin
- Etorphin
- Fentanyl
- Remifentanil
- Sufentanil

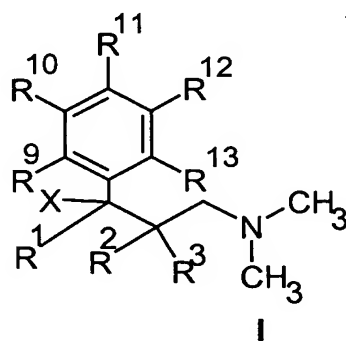
als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer physiologisch verträglichen sauren und basischen Salze bzw. Salze mit Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw. Säuren, gegebenenfalls in Form der Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder

Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers;

Gruppe c) enthaltend:

5

1-Phenyl-3-dimethylamino-propanverbindungen gemäß allgemeiner **Formel I**



10

, worin

X ausgewählt ist aus OH, F, Cl, H oder OC(O)R^7 mit R^7 ausgewählt aus C_{1-3} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

15

R^1 ausgewählt ist aus C_{1-4} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

20

R^2 und R^3 jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H oder C_{1-4} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

oder

5

R^2 und R^3 zusammen einen gesättigten C_{4-7} -Cycloalkylrest bilden, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

10

R^9 bis R^{13} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, F, Cl, Br, I, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OH, SH, OR^{14} , OCF_3 , SR^{14} , $NR^{17}R^{18}$, $SOCH_3$, $SOCF_3$, SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , CN, $COOR^{14}$, NO_2 , $CONR^{17}R^{18}$; C_{1-6} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

15

mit R^{14} ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl; Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

20

$PO(O-C_{1-4}-Alkyl)_2$, $CO(OC_{1-5}-Alkyl)$, $CONH-C_6H_4-(C_{1-3}-Alkyl)$, $CO(C_{1-5}-Alkyl)$, $CO-CHR^{17}-NHR^{18}$, $CO-C_6H_4-R^{15}$, mit R^{15} ortho- $OCOC_{1-3}-Alkyl$ oder meta- oder para- $CH_2N(R^{16})_2$ mit R^{16} C_{1-4} -Alkyl oder 4-Morpholino, wobei in den Resten R^{14} , R^{15} und R^{16} die Alkylgruppen verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können;

25

mit R^{17} und R^{18} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus H; C_{1-6} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder

mehrfach substituiert; Phenyl, Benzyl oder Phenethyl,
jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

oder

5

R^9 und R^{10} oder R^{10} und R^{11} zusammen einen OCH_2O- ,
 OCH_2CH_2O- , $OCH=CH-$, $CH=CHO-$, $CH=C(CH_3)O-$,
 $OC(CH_3)=CH-$, $(CH_2)_4-$ oder $OCH=CHO$ -Ring bilden,

10

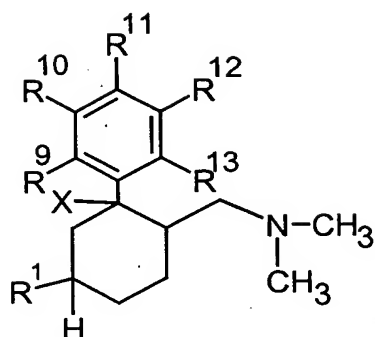
als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch
verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer physiologisch
verträglichen sauren und basischen Salze bzw. Salze mit
Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw. Säuren; in Form
der Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen
ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen
Enantiomers oder Diastereomers;

15

Gruppe d) enthaltend:

20

substituierte 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-
cyclohexanverbindungen gemäß allgemeiner **Formel II**



II

, worin

5

X ausgewählt ist aus OH, F, Cl, H oder OC(O)R^7 mit R^7 ausgewählt aus C_{1-3} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

10

R^1 ausgewählt ist aus C_{1-4} -Alkyl, Benzyl, CF_3 , OH, $\text{OCH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$, O- C_{1-4} -Alkyl, Cl oder F und

15

R^9 bis R^{13} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, F, Cl, Br, I, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OH, SH, OR^{14} , OCF_3 , SR^{14} , $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, SOCH_3 , SOCF_3 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , CN, COOR^{14} , NO_2 , $\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$; C_{1-6} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

20

mit R^{14} ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl; Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

$\text{PO}(\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})_2$, $\text{CO}(\text{OC}_{1-5}\text{-Alkyl})$,
 $\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{C}_{1-3}\text{-Alkyl})$, $\text{CO}(\text{C}_{1-5}\text{-Alkyl})$, $\text{CO}-\text{CHR}^{17}$ -
 NHR^{18} , $\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}^{15}$, mit R^{15} ortho- $\text{OCOC}_{1-3}\text{-Alkyl}$ oder
 meta- oder para- $\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{16})_2$ mit R^{16} $\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl}$ oder
 4-Morpholino, wobei in den Resten R^{14} , R^{15} und R^{16} die
 Alkylgruppen verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder
 ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
 substituiert sein können;

mit R^{17} und R^{18} jeweils unabhängig voneinander
 ausgewählt aus H; $\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$, verzweigt oder unverzweigt,
 gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder
 mehrfach substituiert; Phenyl, Benzyl oder Phenethyl,
 jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

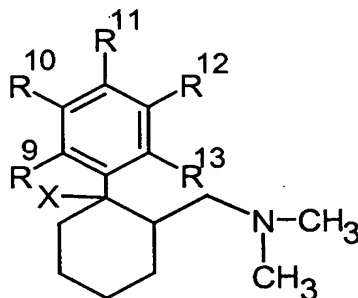
oder

R^9 und R^{10} oder R^{10} und R^{11} zusammen einen $\text{OCH}_2\text{O}-$,
 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $\text{OCH}=\text{CH}-$, $\text{CH}=\text{CHO}-$, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{O}-$,
 $\text{OC}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$, $(\text{CH}_2)_4-$ oder $\text{OCH}=\text{CHO}$ -Ring bilden,
 als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch
 verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer physiologisch
 verträglichen sauren und basischen Salze bzw. Salze mit
 Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw. Säuren; in Form
 der Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen
 ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen
 Enantiomers oder Diastereomers;

und/oder

Gruppe e) enthaltend:

6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen gemäß allgemeiner **Formel III**



III

, worin

X ausgewählt ist aus OH, F, Cl, H oder OC(O)R^7 mit R^7 ausgewählt aus C_{1-3} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, und

R^9 bis R^{13} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, F, Cl, Br, I, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OH, SH, OR^{14} , OCF_3 , SR^{14} , $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, SOCH_3 , SOCF_3 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , CN, COOR^{14} , NO_2 , $\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$, C_{1-6} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

mit R^{14} ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl; Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; $PO(O-C_{1-4}-Alkyl)_2$, $CO(OC_{1-5}-Alkyl)$, $CONH-C_6H_4-(C_{1-3}-Alkyl)$, $CO(C_{1-5}-Alkyl)$, $CO-CHR^{17}-NHR^{18}$, $CO-C_6H_4-R^{15}$, mit R^{15} ortho- $OCOC_{1-3}-Alkyl$ oder meta- oder para- $CH_2N(R^{16})_2$ mit R^{16} C_{1-4} -Alkyl oder 4-Morpholino, wobei in den Resten R^{14} , R^{15} und R^{16} die Alkylgruppen verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können;

mit R^{17} und R^{18} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus H; C_{1-6} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

oder

R^9 und R^{10} oder R^{10} und R^{11} zusammen einen OCH_2O- , OCH_2CH_2O- , $OCH=CH-$, $CH=CHO-$, $CH=C(CH_3)O-$, $OC(CH_3)=CH-$, $(CH_2)_4-$ oder $OCH=CHO$ -Ring bilden,

mit der Maßgabe, daß, wenn R^9 , R^{11} und R^{13} H entsprechen, und einer von R^{10} oder R^{12} H und der andere OCH_3 entspricht, X nicht OH sein darf,

als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer physiologisch

verträglichen sauren und basischen Salze bzw. Salze mit Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw. Säuren; in Form der Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers;

und mit wenigstens einer der Verbindungen B, ausgewählt aus:

den Antimuskarinika: Atropin, Oxybutinin, Propiverin, Propanthelin, Emepronium, Trospium, Tolterodin, Darifenacin und α,α -Diphenylelessigsäure-4-(N-methyl-piperidyl)-ester, sowie Duloxetine, Imipramin und Desmopressin,

als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer physiologisch verträglichen sauren und basischen Salze bzw. Salze mit Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw. Säuren, gegebenenfalls in Form der Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers.

Geeignete Salze im Sinne dieser Erfindung und in jedem der beschriebenen Arzneimittel sind Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren und/oder einem Zuckeraustauschstoff wie Saccharin, Cyclamat oder Acesulfam. Besonders bevorzugt ist jedoch das Hydrochlorid.

Für die Wirkstoffkombination ist es besonders bevorzugt, wenn gilt, daß die **Verbindung A in Gruppe a)** ausgewählt ist aus:

5

Tramadol, (+)-Tramadol, (+)-O-Demethyltramadol oder (+)-O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol,
 vorzugsweise Tramadol oder (+)-Tramadol,
 insbesondere (+)-Tramadol.

Für die Wirkstoffkombination ist es besonders bevorzugt, wenn gilt, daß die
Verbindung A in Gruppe b) ausgewählt ist aus:

- Codein
- Dextropropoxyphen
- Dihydrocodein
- Diphenoxylat
- Ethylmorphin
- Meptazinol
- Nalbuphin
- Pethidin (Meperidine)
- Tilidin
- Viminol
- Butorphanol
- Dezocin
- Nalorphin
- Pentazocin
- Buprenorphin

10

, vorzugsweise

- Codein
- Dextropropoxyphen
- Dihydrocodein
- Meptazinol

- Nalbuphin
- Tilidin
- Buprenorphin

Für die Wirkstoffkombination ist es besonders bevorzugt, wenn gilt, daß die **Verbindung A in Gruppe c)** ausgewählt ist aus Verbindungen gemäß **Formel I** für die gilt, daß:

5

X ausgewählt ist aus

OH, F, Cl, OC(O)CH₃ oder H, vorzugsweise OH, F, OC(O)CH₃ oder H,

10

und/oder

R¹ ausgewählt ist aus

15

C₁₋₄-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; vorzugsweise CH₃, C₂H₅, C₄H₉ oder t-Butyl, insbesondere CH₃ oder C₂H₅,

und/oder

20

R² und R³ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, C₁₋₄-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; vorzugsweise H, CH₃, C₂H₅, i-Propyl oder t-Butyl, insbesondere H oder CH₃, vorzugsweise R³ = H,

25

oder

R^2 und R^3 zusammen einen C_{5-6} -Cycloalkylrest bilden, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, vorzugsweise gesättigt und unsubstituiert, insbesondere Cyclohexyl.

5

und/oder

R^9 bis R^{13} , wobei 3 oder 4 der Reste R^9 bis R^{13} H entsprechen müssen, unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

10

H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 oder C_{1-4} -Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; OR^{14} oder SR^{14} , mit R^{14} ausgewählt aus C_{1-3} -Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt;

15

vorzugsweise H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OCH_3 oder SCH_3

oder R^{12} und R^{11} einen 3,4-OCH=CH-Ring bilden

20

insbesondere

wenn R^9 , R^{11} und R^{13} H entsprechen, einer von R^{10} oder R^{12} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

25

Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} oder SR^{14} , vorzugsweise OH, CF_2H , OCH_3 oder SCH_3

oder,

30

wenn R^9 und R^{13} H entsprechen und R^{11} OH, OCH_3 , Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht, einer von R^{10} oder R^{12} auch H

entspricht, während der andere OH, OCH₃, Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht,

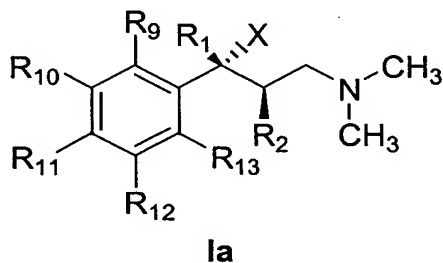
oder,

wenn R⁹, R¹⁰, R¹² und R¹³ H entsprechen, R¹¹ ausgewählt ist aus CF₃, CF₂H, Cl oder F, vorzugsweise F,

oder,

wenn R¹⁰, R¹¹ und R¹² H entsprechen, einer von R⁹ oder R¹³ auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus OH, OC₂H₅ oder OC₃H₇.

Dabei ist es für Verbindungen der **Gruppe c)** besonders bevorzugt, wenn gilt, daß die Verbindungen der **Formel I** mit R³ = H in Form der Diastereomeren mit der relativen Konfiguration **1a**



vorliegen, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil dieses Diastereomeren im Vergleich zum anderen Diastereomeren oder als reines Diastereomer

und/oder

daß die Verbindungen der **Formel I** in Form des (+)-Enantiomeren, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil des (+)-Enantiomeren im Vergleich zum (-)-Enantiomeren einer racemischen Verbindung oder als reines (+)-Enantiomer vorliegen.

5

Dabei ist es besonders bevorzugt, wenn **Verbindung A** ausgewählt ist aus folgender Gruppe:

- (2RS,3RS)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol,
- (+)-(2R,3R)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3,4-Dichlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3-Difluoromethyl-phenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-1-Dimethylamino-2-methyl-3-(3-methylsulfanyl-phenyl)-pentan-3-ol,
- (3RS)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-4,4-dimethyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methyl-propyl)-phenol,
- (1RS,2RS)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
- (+)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
- (+)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
- (-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol,
- (+)-(1R,2R)-Essigsäure-3-dimethylamino-1-ethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-propylester,
- (1RS)-1-(1-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-ol,
- (2RS, 3RS)-3-(4-Chlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
- (+)-(2R,3R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methyl-propyl)-phenol,
- (2RS,3RS)-4-Dimethylamino-2-(3-methoxy-phenyl)-3-methyl-butan-2-ol und
- (+)-(2R,3R)-4-Dimethylamino-2-(3-methoxy-phenyl)-3-methyl-butan-2-ol,

vorzugsweise als Hydrochlorid.

Für die Wirkstoffkombination ist es besonders bevorzugt, wenn gilt, daß die
Verbindung A in Gruppe d) ausgewählt ist aus Verbindungen gemäß
 5 **Formel II** für die gilt, daß:

X ausgewählt ist aus

10 OH, F, Cl, OC(O)CH₃ oder H, vorzugsweise OH, F oder H,
 insbesondere OH,

und/oder

R¹ ausgewählt ist aus

15 C₁₋₄-Alkyl, CF₃, OH, O-C₁₋₄-Alkyl, Cl oder F, vorzugsweise OH,
 CF₃ oder CH₃,

und/oder

20 R⁹ bis R¹³, wobei 3 oder 4 der Reste R⁹ bis R¹³ H entsprechen
 müssen, unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

25 H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃ oder C₁₋₄-Alkyl, gesättigt und
 unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; OR¹⁴ oder SR¹⁴, mit
 R¹⁴ ausgewählt aus C₁₋₃-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert,
 verzweigt oder unverzweigt;

vorzugsweise H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OCH₃ oder SCH₃

30 oder R¹² und R¹¹ einen 3,4-OCH=CH-Ring bilden,

insbesondere

5

wenn R^9 , R^{11} und R^{13} H entsprechen, einer von R^{10} oder R^{12} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} oder SR^{14} , vorzugsweise OH, CF_2H , OR^{14} oder SCH_3 , insbesondere OH oder OC_{1-3} -Alkyl, vorzugsweise OH oder OCH_3 ,

10

oder,

15

wenn R^9 und R^{13} H entsprechen und R^{11} OH, OCH_3 , Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht, einer von R^{10} oder R^{12} auch H entspricht, während der andere OH, OCH_3 , Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht,

oder,

20

wenn R^9 , R^{10} , R^{12} und R^{13} H entsprechen, R^{11} ausgewählt ist aus CF_3 , CF_2H , Cl oder F, vorzugsweise F,

oder,

25

wenn R^{10} , R^{11} und R^{12} H entsprechen, einer von R^9 oder R^{13} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus OH, OC_2H_5 oder OC_3H_7 ,

ganz insbesondere bevorzugt,

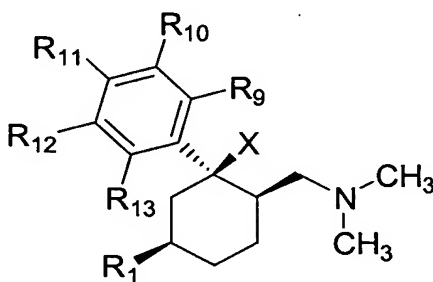
30

wenn R^9 , R^{11} und R^{13} H entsprechen, einer von R^{10} oder R^{12} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

Cl, F, OH, SH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ oder SR¹⁴, vorzugsweise OH oder OR¹⁴, insbesondere OH oder OC₁₋₃-Alkyl, vorzugsweise OH oder OCH₃.

5

Dabei ist es für Verbindungen der **Gruppe d)** besonders bevorzugt, wenn gilt, daß die Verbindungen der **Formel II** in Form der Diastereomeren mit der relativen Konfiguration **IIa**

**IIa**

10

vorliegen, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil dieses Diastereomeren im Vergleich zum anderen Diastereomeren oder als reines Diastereomer,

15

und/oder

daß die Verbindungen der **Formel I** in Form des (+)-Enantiomeren, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil des (+)-Enantiomeren im Vergleich zum (-)-Enantiomeren einer racemischen Verbindung oder als reines (+)-Enantiomer vorliegen.

20

Dabei ist es besonders bevorzugt, wenn **Verbindung A** ausgewählt ist aus folgender Gruppe:

25

- (1RS,3RS,6RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-

- phenyl)-cyclohexan-1,3-diol,
- (+)-(1R,3R,6R)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexan-1,3-diol,
- (1RS,3RS,6RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-hydroxyphenyl)-cyclohexan-1,3-diol,
- (1RS,3SR,6RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexan-1,3-diol,
- (+)-(1R,2R,5S)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-5-methyl-cyclohexyl)-phenol oder
- (1RS,2RS,5RS)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-5-trifluoromethyl-cyclohexyl)-phenol,

vorzugsweise als Hydrochlorid.

5 Für die Wirkstoffkombination ist es besonders bevorzugt, wenn gilt, daß die **Verbindung A in Gruppe e)** ausgewählt ist aus Verbindungen gemäß **Formel III** für die gilt, daß:

X ausgewählt ist aus

10 OH, F, Cl, OC(O)CH₃ oder H, vorzugsweise OH, F oder H, insbesondere F oder H.

und/oder

15 R⁹ bis R¹³, wobei 3 oder 4 der Reste R⁹ bis R¹³ H entsprechen müssen, unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

20 H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃ oder C₁₋₄-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; OR¹⁴ oder SR¹⁴, mit R¹⁴ ausgewählt aus C₁₋₃-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt;

vorzugsweise H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OCH₃ oder SCH₃

oder R^{12} und R^{11} einen 3,4-OCH=CH-Ring bilden

insbesondere dadurch gekennzeichnet, daß,

5 wenn R^9 , R^{11} und R^{13} H entsprechen, einer von R^{10} oder R^{12} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

10 Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} oder SR^{14} , vorzugsweise OH, CF_2H , OR^{14} oder SCH_3 , insbesondere OH oder OC_{1-3} -Alkyl, vorzugsweise OH oder OCH_3 ,

oder,

15 wenn R^9 und R^{13} H entsprechen und R^{11} OH, OCH_3 , Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht, einer von R^{10} oder R^{12} auch H entspricht, während der andere OH, OCH_3 , Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht,

oder,

20 wenn R^9 , R^{10} , R^{12} und R^{13} H entsprechen, R^{11} ausgewählt ist aus CF_3 , CF_2H , Cl oder F, vorzugsweise F,

oder,

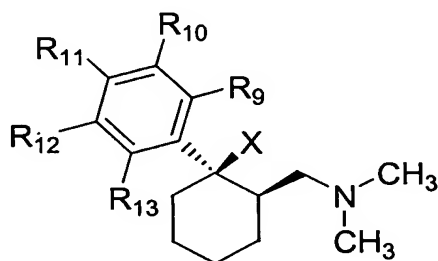
25 wenn R^{10} , R^{11} und R^{12} H entsprechen, einer von R^9 oder R^{13} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus OH, OC_2H_5 oder OC_3H_7 ,

30 ganz insbesondere bevorzugt,

wenn R^9 , R^{11} und R^{13} H entsprechen, einer von R^{10} oder R^{12} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

Cl, F, OH, SH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} oder SR^{14} , vorzugsweise OH oder OR^{14} , insbesondere OH oder OC_{1-3} -Alkyl, vorzugsweise OH oder OCH_3 .

Dabei ist es für Verbindungen der **Gruppe e)** besonders bevorzugt, wenn gilt, daß die Verbindungen der **Formel III** in Form ihrer Diastereomeren mit der relativen Konfiguration IIIa



IIIa

vorliegen, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil dieses Diastereomeren im Vergleich zum anderen Diastereomeren oder als reines Diastereomer

und/oder

, daß die Verbindungen der **Formel III** in Form des (+)-Enantiomeren, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil des (+)-Enantiomeren im Vergleich zum (-)-Enantiomeren einer racemischen Verbindung oder als reines (+)-Enantiomer vorliegen.

Dabei ist es besonders bevorzugt, wenn **Verbindung A** ausgewählt ist aus folgender Gruppe:

- (+)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-fluoro-cyclohexyl)-phenol,
- (+)-(1S,2S)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol
oder
- (-)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol,

vorzugsweise als Hydrochlorid.

5 In einer generell besonders bevorzugten Form der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination ist die **Verbindung B** ausgewählt aus:

Darifenacin, Duloxetine, Oxybutinin oder Tolterodin,

10 vorzugsweise ausgewählt ist aus

Duloxetine, Oxybutinin oder Tolterodin,

vorzugsweise ausgewählt ist aus

15

Oxybutinin oder Tolterodin.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Arzneimittel, vorzugsweise zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz,
20 enthaltend eine erfindungsgemäße Wirkstoffkombination sowie gegebenenfalls geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe.

Geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe im Sinne dieser Erfindung sind alle dem Fachmann aus dem Stand der Technik bekannten Stoffe zur Er-
25 reichung galenischer Formulierungen. Die Auswahl dieser Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängen davon ab, ob das Arzneimittel oral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal oder lokal appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Kautabletten, Dragees,

Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften oder Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Eine weitere Möglichkeit sind Suppositorien für die Anwendung im Rektum. Die Anwendung in einem Depot in gelöster Form, einer Trägerfolie oder einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind Beispiele für geeignete perkutane Applikationsformen. Beispiele für Hilfs- und Zusatzmitteln für die oralen Applikationsformen sind Sprengmittel, Gleitmittel, Binder, Füllmittel, Formtrennmittel, gegebenenfalls Lösungsmittel, Geschmacksstoffe, Zucker, insbesondere Trägermittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe, Antioxidantien etc. Für Suppositorien können u.a. Wachse bzw. Fettsäureester und für parenterale Applikationsmittel Trägerstoffe, Konservierungsmittel, Suspensionshilfsmittel etc. verwendet werden. Die an Patienten zu verabreichenden Wirkstoffmengen variieren in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart und dem Schweregrad der Erkrankung. Aus oral, rektal oder perkutan anwendbaren Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen Verbindungen verzögert freigesetzt werden. Bei der erfindungsgemäßen Indikation sind entsprechende Retard-Formulierungen, insbesondere in Form eines „Once-daily“-Präparats, das nur einmal am Tag eingenommen werden muß, besonders bevorzugt.

Weiter bevorzugt sind Arzneimittel, die wenigstens 0,05 bis 90,0 % des Wirkstoffes enthalten, insbesondere niedrige wirksame Dosierungen, um Neben- oder analgetische Wirkungen zu vermeiden. Üblicherweise werden 0,1 bis 5000 mg/kg, insbesondere 1 bis 500 mg/kg, vorzugsweise 2 bis 250 mg/kg Körpergewicht wenigstens einer Verbindung der Formel I appliziert. Ebenso bevorzugt und üblich ist aber auch die Applikation von 0,01 – 5 mg/kg, vorzugsweise 0,03 bis 2 mg/kg, insbesondere 0,05 bis 1 mg/kg Körpergewicht.

Hilfsstoffe können beispielsweise sein: Wasser, Ethanol, 2-Propanol, Glycerin, Ethylenglycol, Propylenglycol, Polyethylenglycol, Polypropylenglycol, Glucose, Fructose, Lactose, Saccharose, Dextrose, Melasse, Stärke, modifizierte Stärke, Gelatine, Sorbitol, Inositol, Mannitol, mikrokristalline Cellulose, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, Celluloseacetat, Schellack, Cetylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Paraffine, Wachse, natürliche und synthetische Gummis, Akaziengummi, Alginate, Dextran, gesättigte und ungesättigte Fettsäuren, Stearinsäure, Magnesiumstearat, Zinkstearat, Glycerylstearat, Natriumlaurylsulfat, genießbare Öle, Sesamöl, Kokusnußöl, Erdnußöl, Sojabohnenöl, Lecithin, Natriumlactat, Polyoxyethylen- und -propylen-fettsäureester, Sorbitanfettsäureester, Sorbinsäure, Benzoessäure, Citronensäure, Ascorbinsäure, Tanninsäure, Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid, Calciumchlorid, Magnesiumoxid, Zinkoxid, Siliciumdioxid, Titanoxid, Titandioxid, Magnesiumsulfat, Zinksulfat, Calciumsulfat, Pottasche, Calciumphosphat, Dicalciumphosphat, Kaliumbromid, Kaliumiodid, Talkum, Kaolin, Pectin, Crospovidon, Agar und Bentonit.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittel und pharmazeutischen Zusammensetzungen erfolgt mit Hilfe von im Stand der Technik der pharmazeutischen Formulierung wohlbekannten Mitteln, Vorrichtungen, Methoden und Verfahren, wie sie beispielsweise in "Remington's Pharmaceutical Sciences", Hrsg. A.R. Gennaro, 17. Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), insbesondere in Teil 8, Kapitel 76 bis 93, beschrieben sind.

So kann z.B. für eine feste Formulierung, wie eine Tablette, der Wirkstoff des Arzneimittels mit einem pharmazeutischen Träger, z.B. herkömmlichen Tabletteninhaltsstoffen, wie Maisstärke, Lactose, Saccharose, Sorbitol, Talkum, Magnesiumstearat, Dicalciumphosphat oder pharmazeutisch akzeptable Gummis, und pharmazeutischen Verdünnungsmitteln, wie z.B.

Wasser, granuliert werden, um eine feste Zusammensetzung zu bilden, die Wirkstoff in homogener Verteilung enthält. Unter einer homogenen Verteilung wird hier verstanden, daß der Wirkstoff gleichmäßig über die gesamte Zusammensetzung verteilt ist, so daß diese ohne weiteres in gleich wirksame Einheitsdosis-Formen, wie Tabletten, Pillen oder Kapseln, unterteilt werden kann. Die feste Zusammensetzung wird anschließend in Einheitsdosis-Formen unterteilt. Die Tabletten oder Pillen des erfindungsgemäßen Arzneimittels bzw. der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können auch überzogen oder auf andere Weise kompondiert werden, um eine Dosisform mit verzögerter Freisetzung bereitzustellen. Geeignete Beschichtungsmittel sind u.a. polymere Säuren und Mischungen von polymeren Säuren mit Materialien wie z.B. Schellack, Cetylalkohol und/oder Celluloseacetat.

Auch wenn die erfindungsgemäßen Arzneimittel lediglich geringe Nebenwirkungen zeigen, kann es beispielsweise zur Vermeidung von bestimmten Formen der Abhängigkeit von Vorteil sein, neben der Kombination der **Verbindungen A und B** auch Morphinantagonisten, insbesondere Naloxon, Naltrexon und/oder Levallorphan, zu verwenden.

Weiter betrifft die Erfindung auch ein Verfahren zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz, bei dem die Wirkstoffkombination aus **Verbindung A** und **Verbindung B** verwendet wird.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern, ohne daß der Gegenstand der Erfindung darauf beschränkt wäre.

Beispiele

Beispiel 1. Testsystem Cystometrie an der narkotisierten naiven Ratte

Die cystometrische Untersuchung an naiven weiblichen Ratten wurde nach der Methode von Kimura et al. (Kimura et al., 1996, Int. J. Urol. 3:218-227) durchgeführt. An narkotisierten, ventilierten Ratten wird das Abdomen eröffnet und die Harnleiter abgebunden. Der Harn wird von den Nieren abgeleitet. Ein Katheter wird in die Blase eingeführt und fixiert. Über diesen wird Saline mittels Infusionspumpe in die Blase infundiert, bis diese rhythmische Spontanaktivität in Form von Kontraktionen zeigt, welche über einen angeschlossenen Druckaufnehmer aufgenommen werden können. Die Testsubstanz wird nach Erreichen stabiler Ausgangswerte in kumulativer Weise i.v. appliziert. Eine Beeinflussung der Blasenfunktion äußert sich über die Unterdrückung der Spontankontraktionen. Dabei gilt als Parameter für die Unterdrückung das Ausbleiben der Kontraktionen über einen Zeitraum von 10 min.

Bei allen hier aufgelisteten Substanzen war eine Unterdrückung der Spontankontraktionen in den Ratten meßbar, wobei Tabelle 2 den Mittelwert der niedrigsten Dosis aus mindestens 2 Versuchen angibt, bei der erstmals Kontraktionen über einen Zeitraum von 10 min ausbleiben.

Die untersuchten Substanzen zeigen eine positive Wirkung auf die Blasenregulation und sind somit geeignet zur Behandlung der Harninkontinenz.

Beispiel 2: Parenterale Applikationsform

20 g Tramadol und 1 g Tolterodin wird in 1 l Wasser für Injektionszwecke bei Raumtemperatur gelöst und anschließend durch Zugabe von NaCl auf isotone Bedingungen eingestellt.

Patentansprüche:

1. Verwendung einer Wirkstoffkombination aus wenigstens einer der **Verbindungen A** und wenigstens einer der **Verbindungen B**, mit **Verbindung A** ausgewählt aus:

Gruppe a) enthaltend:

Tramadol, O-Demethyltramadol, oder O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer physiologisch verträglichen sauren und basischen Salze bzw. Salze mit Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw. Säuren; in Form der Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers;

Gruppe b) enthaltend:

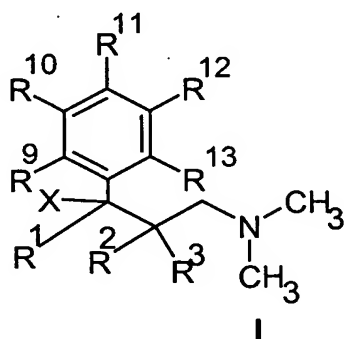
- Codein
- Dextropropoxyphen
- Dihydrocodein
- Diphenoxylat
- Ethylmorphin
- Meptazinol
- Nalbuphin
- Pethidin (Meperidine)
- Tilidin
- Tramadol
- Viminol
- Butorphanol

- Dextromoramid
- Dezocin
- Diacetylmorphin (Heroin)
- Hydrocodon
- Hydromorphon
- Ketobemidon
- Levomethadon
- Levomethadyl-Acetate (l- α -Acetylmethadol (LAAM))
- Levorphanol
- Morphin
- Nalorphin
- Oxycodon
- Pentazocin
- Piritramide
- Alfentanil
- Buprenorphin
- Etorphin
- Fentanyl
- Remifentanil
- Sufentanil

als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer physiologisch verträglichen sauren und basischen Salze bzw. Salze mit Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw. Säuren, gegebenenfalls in Form der Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers;

Gruppe c) enthaltend:

1-Phenyl-3-dimethylamino-propanverbindungen gemäß
allgemeiner **Formel I**



5

, worin

X ausgewählt ist aus OH, F, Cl, H oder OC(O)R^7 mit R^7
ausgewählt aus C_{1-3} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt
oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
substituiert,

10

R^1 ausgewählt ist aus C_{1-4} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt,
gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
substituiert,

15

R^2 und R^3 jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus
H oder C_{1-4} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder
ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

20

oder

R^2 und R^3 zusammen einen gesättigten C_{4-7} -Cycloalkylrest bilden, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

R^9 bis R^{13} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, F, Cl, Br, I, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OH, SH, OR^{14} , OCF_3 , SR^{14} , $NR^{17}R^{18}$, $SOCH_3$, $SOCF_3$, SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , CN, $COOR^{14}$, NO_2 , $CONR^{17}R^{18}$; C_{1-6} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

mit R^{14} ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl; Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; $PO(O-C_{1-4}\text{-Alkyl})_2$, $CO(OC_{1-5}\text{-Alkyl})$, $CONH-C_6H_4-(C_{1-3}\text{-Alkyl})$, $CO(C_{1-5}\text{-Alkyl})$, $CO-CHR^{17}-NHR^{18}$, $CO-C_6H_4-R^{15}$, mit R^{15} ortho- $OCOC_{1-3}\text{-Alkyl}$ oder meta- oder para- $CH_2N(R^{16})_2$ mit R^{16} C_{1-4} -Alkyl oder 4-Morpholino, wobei in den Resten R^{14} , R^{15} und R^{16} die Alkylgruppen verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können;

mit R^{17} und R^{18} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus H; C_{1-6} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

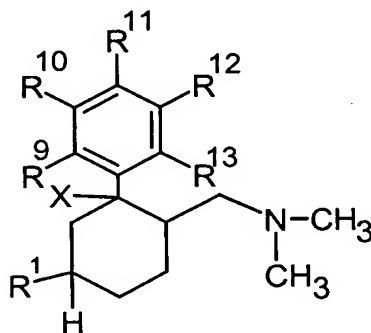
oder

R^9 und R^{10} oder R^{10} und R^{11} zusammen einen OCH_2O -,
 OCH_2CH_2O -, $OCH=CH$ -, $CH=CHO$ -, $CH=C(CH_3)O$ -,
 $OC(CH_3)=CH$ -, $(CH_2)_4$ - oder $OCH=CHO$ -Ring bilden,

als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch
 verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer physiologisch
 verträglichen sauren und basischen Salze bzw. Salze mit
 Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw. Säuren; in Form
 der Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen
 ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen
 Enantiomers oder Diastereomers;

Gruppe d) enthaltend:

substituierte 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-
 cyclohexanverbindungen gemäß allgemeiner **Formel II**



II

, worin

X ausgewählt ist aus OH, F, Cl, H oder OC(O)R^7 mit R^7 ausgewählt aus C_{1-3} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

5

R^1 ausgewählt ist aus C_{1-4} -Alkyl, Benzyl, CF_3 , OH, $\text{OCH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$, O-C_{1-4} -Alkyl, Cl oder F und

10

R^9 bis R^{13} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, F, Cl, Br, I, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OH, SH, OR^{14} , OCF_3 , SR^{14} , $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, SOCH_3 , SOCF_3 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , CN, COOR^{14} , NO_2 , $\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$, C_{1-6} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

15

mit R^{14} ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl; Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; $\text{PO(O-C}_{1-4}\text{-Alkyl)}_2$, $\text{CO(OC}_{1-5}\text{-Alkyl)}$,

20

$\text{CONH-C}_6\text{H}_4\text{-(C}_{1-3}\text{-Alkyl)}$, $\text{CO(C}_{1-5}\text{-Alkyl)}$, $\text{CO-CHR}^{17}\text{-NHR}^{18}$, $\text{CO-C}_6\text{H}_4\text{-R}^{15}$, mit R^{15} ortho- $\text{OCOC}_{1-3}\text{-Alkyl}$ oder meta- oder para- $\text{CH}_2\text{N(R}^{16})_2$ mit R^{16} C_{1-4} -Alkyl oder 4-Morpholino, wobei in den Resten R^{14} , R^{15} und R^{16} die Alkylgruppen verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können;

25

mit R^{17} und R^{18} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus H; C_{1-6} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt,

gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

5

oder

10

R⁹ und R¹⁰ oder R¹⁰ und R¹¹ zusammen einen OCH₂O-, OCH₂CH₂O-, OCH=CH-, CH=CHO-, CH=C(CH₃)O-, OC(CH₃)=CH-, (CH₂)₄- oder OCH=CHO-Ring bilden, als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer physiologisch verträglichen sauren und basischen Salze bzw. Salze mit Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw. Säuren; in Form der Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers;

15

und/oder

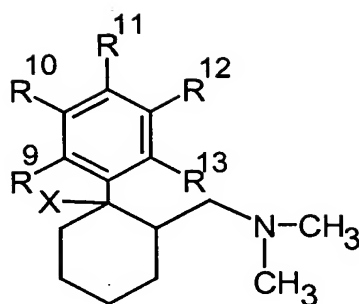
20

Gruppe e) enthaltend:

6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen gemäß allgemeiner **Formel III**

25

30



III

, worin

X ausgewählt ist aus OH, F, Cl, H oder OC(O)R^7 mit R^7 ausgewählt aus C_{1-3} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, und

R^9 bis R^{13} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, F, Cl, Br, I, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OH, SH, OR^{14} , OCF_3 , SR^{14} , $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, SOCH_3 , SOCF_3 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , CN, COOR^{14} , NO_2 , $\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$; C_{1-6} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

mit R^{14} ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl; Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; $\text{PO(O-C}_{1-4}\text{-Alkyl)}_2$, $\text{CO(OC}_{1-5}\text{-Alkyl)}$, $\text{CONH-C}_6\text{H}_4\text{-(C}_{1-3}\text{-Alkyl)}$, $\text{CO(C}_{1-5}\text{-Alkyl)}$, CO-CHR^{17} .

NHR¹⁸, CO-C₆H₄-R¹⁵, mit R¹⁵ ortho-OCOC₁₋₃-Alkyl oder meta- oder para-CH₂N(R¹⁶)₂ mit R¹⁶ C₁₋₄-Alkyl oder 4-Morpholino, wobei in den Resten R¹⁴, R¹⁵ und R¹⁶ die Alkylgruppen verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können;

mit R¹⁷ und R¹⁸ jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus H; C₁₋₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

oder

R⁹ und R¹⁰ oder R¹⁰ und R¹¹ zusammen einen OCH₂O-, OCH₂CH₂O-, OCH=CH-, CH=CHO-, CH=C(CH₃)O-, OC(CH₃)=CH-, (CH₂)₄- oder OCH=CHO-Ring bilden,

mit der Maßgabe, daß, wenn R⁹, R¹¹ und R¹³ H entsprechen, und einer von R¹⁰ oder R¹² H und der andere OCH₃ entspricht, X nicht OH sein darf,

als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer physiologisch verträglichen sauren und basischen Salze bzw. Salze mit Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw. Säuren; in Form der Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers;

und mit wenigstens einer der **Verbindungen B**, ausgewählt aus:

den Antimuskarinika: Atropin, Oxybutinin, Propiverin, Propanthelin, Emepronium, Trospium, Tolterodin, Darifenacin und α,α -Diphenylelessigsäure-4-(N-methylpiperidyl)-ester, sowie Duloxetine, Imipramin und Desmopressin,

als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer physiologisch verträglichen sauren und basischen Salze bzw. Salze mit Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw. Säuren, gegebenenfalls in Form der Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers;

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz.

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die **Verbindung A in Gruppe a)** ausgewählt ist aus:

Tramadol, (+)-Tramadol, (+)-O-Demethyltramadol oder (+)-O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol, vorzugsweise Tramadol oder (+)-Tramadol, insbesondere (+)-Tramadol.

3. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die **Verbindung A in Gruppe b)** ausgewählt ist aus:

- Codein
- Dextropropoxyphen
- Dihydrocodein
- Diphenoxylat
- Ethylmorphin
- Meptazinol
- Nalbuphin
- Pethidin (Meperidine)
- Tilidin
- Viminol
- Butorphanol
- Dezocin
- Nalorphin
- Pentazocin
- Buprenorphin

, vorzugsweise

- Codein
- Dextropropoxyphen
- Dihydrocodein
- Meptazinol
- Nalbuphin
- Tilidin
- Buprenorphin

- 5 4.. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die **Verbindung A in Gruppe c)** ausgewählt ist aus Verbindungen gemäß **Formel I** für die gilt:

X ausgewählt ist aus

OH, F, Cl, OC(O)CH₃ oder H, vorzugsweise OH, F, OC(O)CH₃
oder H,

5

und/oder

R¹ ausgewählt ist aus

10

C₁₋₄-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder
unverzweigt; vorzugsweise CH₃, C₂H₅, C₄H₉ oder t-Butyl,
insbesondere CH₃ oder C₂H₅,

und/oder

15

R² und R³ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, C₁₋₄-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder
unverzweigt; vorzugsweise H, CH₃, C₂H₅, i-Propyl oder t-Butyl,
insbesondere H oder CH₃, vorzugsweise R³ = H,

20

oder

25

R² und R³ zusammen einen C₅₋₆-Cycloalkylrest bilden, gesättigt
oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
substituiert, vorzugsweise gesättigt und unsubstituiert,
insbesondere Cyclohexyl.

und/oder

30

R⁹ bis R¹³, wobei 3 oder 4 der Reste R⁹ bis R¹³ H entsprechen
müssen, unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃ oder C₁₋₄-Alkyl, gesättigt und
 unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; OR¹⁴ oder SR¹⁴, mit
 R¹⁴ ausgewählt aus C₁₋₃-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert,
 verzweigt oder unverzweigt;

vorzugsweise H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OCH₃ oder SCH₃

oder R¹² und R¹¹ einen 3,4-OCH=CH-Ring bilden

insbesondere

wenn R⁹, R¹¹ und R¹³ H entsprechen, einer von R¹⁰ oder R¹²
 auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ oder SR¹⁴, vorzugsweise OH,
 CF₂H, OCH₃ oder SCH₃

oder,

wenn R⁹ und R¹³ H entsprechen und R¹¹ OH, OCH₃, Cl oder F,
 vorzugsweise Cl, entspricht, einer von R¹⁰ oder R¹² auch H
 entspricht, während der andere OH, OCH₃, Cl oder F,
 vorzugsweise Cl, entspricht,

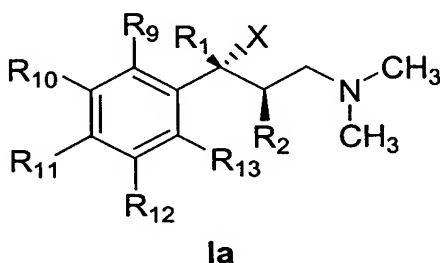
oder,

wenn R⁹, R¹⁰, R¹² und R¹³ H entsprechen, R¹¹ ausgewählt ist
 aus CF₃, CF₂H, Cl oder F, vorzugsweise F,

oder,

wenn R^{10} , R^{11} und R^{12} H entsprechen, einer von R^9 oder R^{13} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus OH, OC_2H_5 oder OC_3H_7 .

5. Verwendung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der **Formel I** mit $R^3 = H$ in Form der Diastereomeren mit der relativen Konfiguration **1a**



vorliegen, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil dieses Diastereomeren im Vergleich zum anderen Diastereomeren oder als reines Diastereomer verwendet werden

und/oder

daß die Verbindungen der **Formel I** in Form des (+)-Enantiomeren, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil des (+)-Enantiomeren im Vergleich zum (-)-Enantiomeren einer racemischen Verbindung oder als reines (+)-Enantiomer verwendet werden.

6. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß **Verbindung A** ausgewählt aus folgender Gruppe verwendet wird:

- (2RS,3RS)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol,
- (+)-(2R,3R)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-me-

- thyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3,4-Dichlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3-Difluoromethyl-phenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-1-Dimethylamino-2-methyl-3-(3-methylsulfanyl-phenyl)-pentan-3-ol,
- (3RS)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-4,4-dimethyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methyl-propyl)-phenol,
- (1RS,2RS)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
- (+)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
- (+)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
- (-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol,
- (+)-(1R,2R)-Essigsäure-3-dimethylamino-1-ethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-propylester,
- (1RS)-1-(1-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-ol,
- (2RS, 3RS)-3-(4-Chlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
- (+)-(2R,3R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methyl-propyl)-phenol,
- (2RS,3RS)-4-Dimethylamino-2-(3-methoxy-phenyl)-3-methyl-butan-2-ol und
- (+)-(2R,3R)-4-Dimethylamino-2-(3-methoxy-phenyl)-3-methyl-butan-2-ol,

vorzugsweise als Hydrochlorid.

7. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die
 5 **Verbindung A in Gruppe d)** ausgewählt ist aus Verbindungen gemäß **Formel II** für die gilt, daß:

X ausgewählt ist aus

10

OH, F, Cl, OC(O)CH₃ oder H, vorzugsweise OH, F oder H, insbesondere OH,

und/oder

R^1 ausgewählt ist aus

5

C_{1-4} -Alkyl, CF_3 , OH, O- C_{1-4} -Alkyl, Cl oder F, vorzugsweise OH, CF_3 oder CH_3 ,

und/oder

10

R^9 bis R^{13} , wobei 3 oder 4 der Reste R^9 bis R^{13} H entsprechen müssen, unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

15

H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 oder C_{1-4} -Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; OR^{14} oder SR^{14} , mit R^{14} ausgewählt aus C_{1-3} -Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt;

vorzugsweise H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OCH_3 oder SCH_3

20

oder R^{12} und R^{11} einen 3,4-OCH=CH-Ring bilden,

insbesondere

25

wenn R^9 , R^{11} und R^{13} H entsprechen, einer von R^{10} oder R^{12} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} oder SR^{14} , vorzugsweise OH, CF_2H , OR^{14} oder SCH_3 , insbesondere OH oder OC_{1-3} -

30

Alkyl, vorzugsweise OH oder OCH_3 ,

oder,

wenn R^9 und R^{13} H entsprechen und R^{11} OH, OCH_3 , Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht, einer von R^{10} oder R^{12} auch H entspricht, während der andere OH, OCH_3 , Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht,

oder,

wenn R^9 , R^{10} , R^{12} und R^{13} H entsprechen, R^{11} ausgewählt ist aus CF_3 , CF_2H , Cl oder F, vorzugsweise F,

oder,

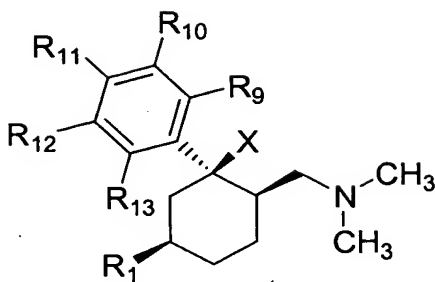
wenn R^{10} , R^{11} und R^{12} H entsprechen, einer von R^9 oder R^{13} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus OH, OC_2H_5 oder OC_3H_7 ,

ganz insbesondere bevorzugt,

wenn R^9 , R^{11} und R^{13} H entsprechen, einer von R^{10} oder R^{12} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

Cl, F, OH, SH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} oder SR^{14} , vorzugsweise OH oder OR^{14} , insbesondere OH oder OC_{1-3} -Alkyl, vorzugsweise OH oder OCH_3 .

8. Verwendung gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der **Formel II** in Form der Diastereomeren mit der relativen Konfiguration **Ila**



IIa

vorliegen, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil dieses Diastereomeren im Vergleich zum anderen Diastereomeren oder als reines Diastereomer verwendet werden,

und/oder

daß die Verbindungen der **Formel II** in Form des (+)-Enantiomeren, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil des (+)-Enantiomeren im Vergleich zum (-)-Enantiomeren einer racemischen Verbindung oder als reines (+)-Enantiomer verwendet werden.

9. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß **Verbindung A** ausgewählt aus folgender Gruppe verwendet wird:

- (1RS,3RS,6RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexan-1,3-diol,
- (+)-(1R,3R,6R)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexan-1,3-diol,
- (1RS,3RS,6RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-hydroxyphenyl)-cyclohexan-1,3-diol,
- (1RS,3SR,6RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexan-1,3-diol,
- (+)-(1R,2R,5S)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-5-methyl-cyclohexyl)-phenol oder
- (1RS,2RS,5RS)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-5-trifluoromethyl-cyclohexyl)-phenol,

vorzugsweise als Hydrochlorid.

10. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die **Verbindung A in Gruppe e)** ausgewählt ist aus Verbindungen gemäß **Formel III** für die gilt, daß:

X ausgewählt ist aus

OH, F, Cl, OC(O)CH₃ oder H, vorzugsweise OH, F oder H, insbesondere F oder H.

und/oder

R⁹ bis R¹³, wobei 3 oder 4 der Reste R⁹ bis R¹³ H entsprechen müssen, unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃ oder C₁₋₄-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; OR¹⁴ oder SR¹⁴, mit R¹⁴ ausgewählt aus C₁₋₃-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt;

vorzugsweise H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OCH₃ oder SCH₃

oder R¹² und R¹¹ einen 3,4-OCH=CH-Ring bilden

insbesondere dadurch gekennzeichnet, daß,

wenn R⁹, R¹¹ und R¹³ H entsprechen, einer von R¹⁰ oder R¹² auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ oder SR¹⁴, vorzugsweise OH,
 CF₂H, OR¹⁴ oder SCH₃, insbesondere OH oder OC₁₋₃-
 Alkyl, vorzugsweise OH oder OCH₃,

5

oder,

wenn R⁹ und R¹³ H entsprechen und R¹¹ OH, OCH₃, Cl oder F,
 vorzugsweise Cl, entspricht, einer von R¹⁰ oder R¹² auch H
 entspricht, während der andere OH, OCH₃, Cl oder F,
 vorzugsweise Cl, entspricht,

10

oder,

wenn R⁹, R¹⁰, R¹² und R¹³ H entsprechen, R¹¹ ausgewählt ist
 aus CF₃, CF₂H, Cl oder F, vorzugsweise F,

15

oder,

wenn R¹⁰, R¹¹ und R¹² H entsprechen, einer von R⁹ oder R¹³
 auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus OH,
 OC₂H₅ oder OC₃H₇,

20

ganz insbesondere bevorzugt,

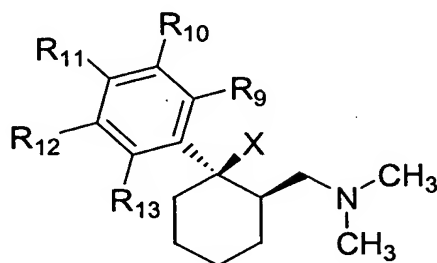
25

wenn R⁹, R¹¹ und R¹³ H entsprechen, einer von R¹⁰ oder R¹²
 auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

Cl, F, OH, SH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ oder SR¹⁴, vorzugsweise
 OH oder OR¹⁴, insbesondere OH oder OC₁₋₃-Alkyl,
 vorzugsweise OH oder OCH₃.

30

11. Verwendung gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der **Formel III** in Form ihrer Diastereomeren mit der relativen Konfiguration IIIa



IIIa

vorliegen, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil dieses Diastereomeren im Vergleich zum anderen Diastereomeren oder als reines Diastereomer verwendet werden

und/oder

, daß die Verbindungen der **Formel III** in Form des (+)-Enantiomeren, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil des (+)-Enantiomeren im Vergleich zum (-)-Enantiomeren einer racemischen Verbindung oder als reines (+)-Enantiomer verwendet werden.

12. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß **Verbindung A** ausgewählt aus folgender Gruppe verwendet wird:

- (+)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-fluoro-cyclohexyl)-phenol,
- (+)-(1S,2S)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol
oder
- (-)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol,

vorzugsweise als Hydrochlorid.

13. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die **Verbindung B** ausgewählt ist aus:

5 Darifenacin, Duloxetin, Oxybutinin oder Tolterodin,

vorzugsweise ausgewählt ist aus

Duloxetin, Oxybutinin oder Tolterodin,

10

vorzugsweise ausgewählt ist aus

Oxybutinin oder Tolterodin.

- 15 14. Wirkstoffkombination aus wenigstens einer der **Verbindungen A** und wenigstens einer der **Verbindungen B**, mit **Verbindung A** ausgewählt aus:

Gruppe a) enthaltend:

20 Tramadol, O-Demethyltramadol oder O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer physiologisch verträglichen sauren und basischen Salze bzw. Salze mit Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw.
25 Säuren; in Form der Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers;

30 **Gruppe b)** enthaltend:

- Codein

- Dextropropoxyphen
- Dihydrocodein
- Diphenoxylat
- Ethylmorphin
- Meptazinol
- Nalbuphin
- Pethidin (Meperidine)
- Tilidin
- Tramadol
- Viminol
- Butorphanol
- Dextromoramid
- Dezocin
- Diacetylmorphin (Heroin)
- Hydrocodon
- Hydromorphon
- Ketobemidon
- Levomethadon
- Levomethadyl-Acetate ($\text{l-}\alpha\text{-Acetylmethadol}$ (LAAM))
- Levorphanol
- Morphin
- Nalorphin
- Oxycodon
- Pentazocin
- Piritramide
- Alfentanil
- Buprenorphin
- Etorphin
- Fentanyl
- Remifentanil

- 5

10

15



X ausgewählt ist aus OH, F, Cl, H oder OC(O)R⁷ mit R⁷ ausgewählt aus C₁₋₃-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

R^1 ausgewählt ist aus C_{1-4} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

5

R^2 und R^3 jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H oder C_{1-4} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

oder

10

R^2 und R^3 zusammen einen gesättigten C_{4-7} -Cycloalkylrest bilden, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

15

R^9 bis R^{13} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, F, Cl, Br, I, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OH, SH, OR^{14} , OCF_3 , SR^{14} , $NR^{17}R^{18}$, $SOCH_3$, $SOCF_3$, SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , CN, $COOR^{14}$, NO_2 , $CONR^{17}R^{18}$; C_{1-6} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

20

mit R^{14} ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl; Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;
 $PO(O-C_{1-4}\text{-Alkyl})_2$, $CO(OC_{1-5}\text{-Alkyl})$,
 $CONH-C_6H_4-(C_{1-3}\text{-Alkyl})$, $CO(C_{1-5}\text{-Alkyl})$, $CO-CHR^{17}-$
 NHR^{18} , $CO-C_6H_4-R^{15}$, mit R^{15} ortho- $OCOC_{1-3}\text{-Alkyl}$ oder meta- oder para- $CH_2N(R^{16})_2$ mit R^{16} C_{1-4} -Alkyl oder 4-Morpholino, wobei in den Resten R^{14} , R^{15} und R^{16} die

25

Alkylgruppen verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können;

5

mit R¹⁷ und R¹⁸ jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus H; C₁₋₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

10

oder

15

R⁹ und R¹⁰ oder R¹⁰ und R¹¹ zusammen einen OCH₂O-, OCH₂CH₂O-, OCH=CH-, CH=CHO-, CH=C(CH₃)O-, OC(CH₃)=CH-, (CH₂)₄- oder OCH=CHO-Ring bilden,

20

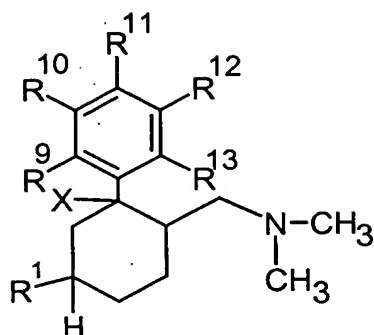
als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer physiologisch verträglichen sauren und basischen Salze bzw. Salze mit Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw. Säuren; in Form der Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers;

25

Gruppe d) enthaltend:

30

substituierte 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen gemäß allgemeiner **Formel II**



II

, worin

X ausgewählt ist aus OH, F, Cl, H oder OC(O)R^7 mit R^7 ausgewählt aus C_{1-3} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

R^1 ausgewählt ist aus C_{1-4} -Alkyl, Benzyl, CF_3 , OH, $\text{OCH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$, O-C_{1-4} -Alkyl, Cl oder F und

R^9 bis R^{13} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, F, Cl, Br, I, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OH, SH, OR^{14} , OCF_3 , SR^{14} , $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, SOCH_3 , SOCF_3 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , CN, COOR^{14} , NO_2 , $\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$, C_{1-6} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

mit R^{14} ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl; Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

$\text{PO}(\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})_2$, $\text{CO}(\text{OC}_{1-5}\text{-Alkyl})$,
 $\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{C}_{1-3}\text{-Alkyl})$, $\text{CO}(\text{C}_{1-5}\text{-Alkyl})$, $\text{CO}-\text{CHR}^{17}-$
 NHR^{18} , $\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}^{15}$, mit R^{15} ortho- $\text{OCOC}_{1-3}\text{-Alkyl}$ oder
 meta- oder para- $\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{16})_2$ mit R^{16} $\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl}$ oder
 4-Morpholino, wobei in den Resten R^{14} , R^{15} und R^{16} die
 Alkylgruppen verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder
 ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
 substituiert sein können;

mit R^{17} und R^{18} jeweils unabhängig voneinander
 ausgewählt aus H; $\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$, verzweigt oder unverzweigt,
 gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder
 mehrfach substituiert; Phenyl, Benzyl oder Phenethyl,
 jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

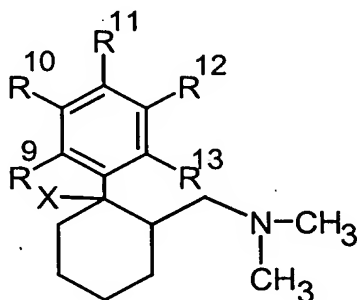
oder

R^9 und R^{10} oder R^{10} und R^{11} zusammen einen $\text{OCH}_2\text{O}-$,
 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $\text{OCH}=\text{CH}-$, $\text{CH}=\text{CHO}-$, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{O}-$,
 $\text{OC}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$, $(\text{CH}_2)_4-$ oder $\text{OCH}=\text{CHO}-$ Ring bilden,
 als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch
 verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer physiologisch
 verträglichen sauren und basischen Salze bzw. Salze mit
 Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw. Säuren; in Form
 der Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen
 ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen
 Enantiomers oder Diastereomers;

und/oder

Gruppe e) enthaltend:

6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen gemäß allgemeiner **Formel III**



III

, worin

X ausgewählt ist aus OH, F, Cl, H oder OC(O)R^7 mit R^7 ausgewählt aus C_{1-3} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, und

R^9 bis R^{13} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, F, Cl, Br, I, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OH, SH, OR^{14} , OCF_3 , SR^{14} , $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, SOCH_3 , SOCF_3 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , CN, COOR^{14} , NO_2 , $\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$; C_{1-6} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

mit R^{14} ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl; Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; $PO(O-C_{1-4}\text{-Alkyl})_2$, $CO(OC_{1-5}\text{-Alkyl})$, $CONH-C_6H_4-(C_{1-3}\text{-Alkyl})$, $CO(C_{1-5}\text{-Alkyl})$, $CO-CHR^{17}$ - NHR^{18} , $CO-C_6H_4-R^{15}$, mit R^{15} ortho- $OCOC_{1-3}\text{-Alkyl}$ oder meta- oder para- $CH_2N(R^{16})_2$ mit R^{16} C_{1-4} -Alkyl oder 4-Morpholino, wobei in den Resten R^{14} , R^{15} und R^{16} die Alkylgruppen verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können;

mit R^{17} und R^{18} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus H; C_{1-6} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

oder

R^9 und R^{10} oder R^{10} und R^{11} zusammen einen OCH_2O -, OCH_2CH_2O -, $OCH=CH$ -, $CH=CHO$ -, $CH=C(CH_3)O$ -, $OC(CH_3)=CH$ -, $(CH_2)_4$ - oder $OCH=CHO$ -Ring bilden,

mit der Maßgabe, daß, wenn R^9 , R^{11} und R^{13} H entsprechen, und einer von R^{10} oder R^{12} H und der andere OCH_3 entspricht, X nicht OH sein darf,

als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer physiologisch

verträglichen sauren und basischen Salze bzw. Salze mit Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw. Säuren; in Form der Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers;

und mit wenigstens einer der **Verbindungen B**, ausgewählt aus:

den Antimuskarinika: Atropin, Oxybutinin, Propiverin, Propanthelin, Emepronium, Trospium, Tolterodin, Darifenacin und α,α -Diphenylelessigsäure-4-(N-methylpiperidyl)-ester, sowie Duloxetine, Imipramin und Desmopressin,

als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer physiologisch verträglichen sauren und basischen Salze bzw. Salze mit Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw. Säuren, gegebenenfalls in Form der Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers.

15. Wirkstoffkombination gemäß Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die **Verbindung A** in **Gruppe a)** ausgewählt ist aus:

Tramadol, (+)-Tramadol, (+)-O-Demethyltramadol oder (+)-O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol, vorzugsweise Tramadol oder (+)-Tramadol, insbesondere (+)-Tramadol.

16. Wirkstoffkombination gemäß Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die **Verbindung A** in **Gruppe b**) ausgewählt ist aus:

- Codein
- Dextropropoxyphen
- Dihydrocodein
- Diphenoxylat
- Ethylmorphin
- Meptazinol
- Nalbuphin
- Pethidin (Meperidine)
- Tilidin
- Viminol
- Butorphanol
- Dezocin
- Nalorphin
- Pentazocin
- Buprenorphin

5 , vorzugsweise

- Codein
- Dextropropoxyphen
- Dihydrocodein
- Meptazinol
- Nalbuphin
- Tilidin
- Buprenorphin

17. Wirkstoffkombination gemäß Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die **Verbindung A** in **Gruppe c)** ausgewählt ist aus Verbindungen gemäß **Formel I** für die gilt, daß:

5 X ausgewählt ist aus

OH, F, Cl, OC(O)CH₃ oder H, vorzugsweise OH, F, OC(O)CH₃ oder H,

10 und/oder

R¹ ausgewählt ist aus

15 C₁₋₄-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; vorzugsweise CH₃, C₂H₅, C₄H₉ oder t-Butyl, insbesondere CH₃ oder C₂H₅,

und/oder

20 R² und R³ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, C₁₋₄-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; vorzugsweise H, CH₃, C₂H₅, i-Propyl oder t-Butyl, insbesondere H oder CH₃, vorzugsweise R³ = H,

25

oder

30

R² und R³ zusammen einen C₅₋₆-Cycloalkylrest bilden, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, vorzugsweise gesättigt und unsubstituiert, insbesondere Cyclohexyl.

und/oder

R^9 bis R^{13} , wobei 3 oder 4 der Reste R^9 bis R^{13} H entsprechen müssen, unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 oder C_{1-4} -Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; OR^{14} oder SR^{14} , mit R^{14} ausgewählt aus C_{1-3} -Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt;

vorzugsweise H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OCH_3 oder SCH_3

oder R^{12} und R^{11} einen 3,4-OCH=CH-Ring bilden

insbesondere

wenn R^9 , R^{11} und R^{13} H entsprechen, einer von R^{10} oder R^{12} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} oder SR^{14} , vorzugsweise OH, CF_2H , OCH_3 oder SCH_3

oder,

wenn R^9 und R^{13} H entsprechen und R^{11} OH, OCH_3 , Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht, einer von R^{10} oder R^{12} auch H entspricht, während der andere OH, OCH_3 , Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht,

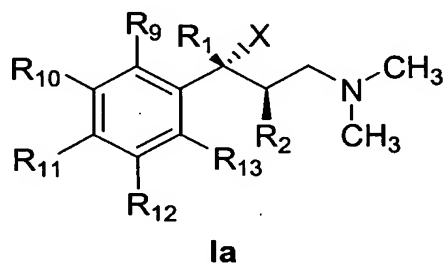
oder,

wenn R^9 , R^{10} , R^{12} und R^{13} H entsprechen, R^{11} ausgewählt ist aus CF_3 , CF_2H , Cl oder F, vorzugsweise F,

oder,

wenn R^{10} , R^{11} und R^{12} H entsprechen, einer von R^9 oder R^{13} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus OH, OC_2H_5 oder OC_3H_7 .

18. Wirkstoffkombination gemäß Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der **Formel I** mit $R^3 = H$ in Form der Diastereomeren mit der relativen Konfiguration Ia



vorliegen, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil dieses Diastereomeren im Vergleich zum anderen Diastereomeren oder als reines Diastereomer

und/oder

daß die Verbindungen der **Formel I** in Form des (+)-Enantiomeren, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil des (+)-Enantiomeren im Vergleich zum (-)-Enantiomeren einer racemischen Verbindung oder als reines (+)-Enantiomer vorliegen.

19. Wirkstoffkombination gemäß einem der Ansprüche 17 oder 18, dadurch gekennzeichnet, daß die **Verbindung A** ausgewählt ist aus folgender Gruppe:

- (2RS,3RS)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol,
- (+)-(2R,3R)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3,4-Dichlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3-Difluoromethyl-phenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-1-Dimethylamino-2-methyl-3-(3-methylsulfanyl-phenyl)-pentan-3-ol,
- (3RS)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-4,4-dimethyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methyl-propyl)-phenol,
- (1RS,2RS)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
- (+)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
- (+)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
- (-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol,
- (+)-(1R,2R)-Essigsäure-3-dimethylamino-1-ethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-propylester,
- (1RS)-1-(1-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-ol,
- (2RS, 3RS)-3-(4-Chlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
- (+)-(2R,3R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methyl-propyl)-phenol,
- (2RS,3RS)-4-Dimethylamino-2-(3-methoxy-phenyl)-3-methyl-butan-2-ol und
- (+)-(2R,3R)-4-Dimethylamino-2-(3-methoxy-phenyl)-3-methyl-butan-2-ol,

5

vorzugsweise als Hydrochlorid.

20. Wirkstoffkombination gemäß Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die **Verbindung A in Gruppe d)** ausgewählt ist aus Verbindungen gemäß **Formel II** für die gilt, daß:

5 X ausgewählt ist aus

OH, F, Cl, OC(O)CH₃ oder H, vorzugsweise OH, F oder H, insbesondere OH,

10 **und/oder**

R¹ ausgewählt ist aus

15 C₁₋₄-Alkyl, CF₃, OH, O-C₁₋₄-Alkyl, Cl oder F, vorzugsweise OH, CF₃ oder CH₃,

und/oder

20 R⁹ bis R¹³, wobei 3 oder 4 der Reste R⁹ bis R¹³ H entsprechen müssen, unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

25 H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃ oder C₁₋₄-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; OR¹⁴ oder SR¹⁴, mit R¹⁴ ausgewählt aus C₁₋₃-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt;

vorzugsweise H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OCH₃ oder SCH₃

30 oder R¹² und R¹¹ einen 3,4-OCH=CH-Ring bilden,

insbesondere

wenn R^9 , R^{11} und R^{13} H entsprechen, einer von R^{10} oder R^{12} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

5 Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} oder SR^{14} , vorzugsweise OH, CF_2H , OR^{14} oder SCH_3 , insbesondere OH oder OC_{1-3} -Alkyl, vorzugsweise OH oder OCH_3 ,

oder,

10

wenn R^9 und R^{13} H entsprechen und R^{11} OH, OCH_3 , Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht, einer von R^{10} oder R^{12} auch H entspricht, während der andere OH, OCH_3 , Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht,

15

oder,

wenn R^9 , R^{10} , R^{12} und R^{13} H entsprechen, R^{11} ausgewählt ist aus CF_3 , CF_2H , Cl oder F, vorzugsweise F,

20

oder,

wenn R^{10} , R^{11} und R^{12} H entsprechen, einer von R^9 oder R^{13} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus OH, OC_2H_5 oder OC_3H_7 ,

25

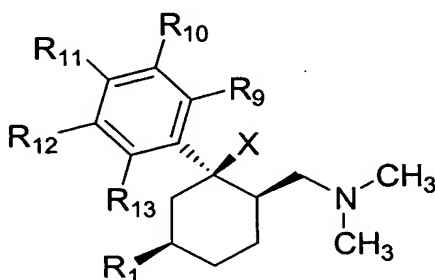
ganz insbesondere bevorzugt,

wenn R^9 , R^{11} und R^{13} H entsprechen, einer von R^{10} oder R^{12} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

30

Cl, F, OH, SH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ oder SR¹⁴, vorzugsweise OH oder OR¹⁴; insbesondere OH oder OC₁₋₃-Alkyl, vorzugsweise OH oder OCH₃.

- 5 21. Wirkstoffkombination gemäß Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der **Formel II** in Form der Diastereomeren mit der relativen Konfiguration IIa



IIa

10

vorliegen, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil dieses Diastereomeren im Vergleich zum anderen Diastereomeren oder als reines Diastereomer,

15

und/oder

20

daß die Verbindungen der **Formel I** in Form des (+)-Enantiomeren, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil des (+)-Enantiomeren im Vergleich zum (-)-Enantiomeren einer racemischen Verbindung oder als reines (+)-Enantiomer vorliegen.

25

22. Wirkstoffkombination gemäß einem der Ansprüche 20 oder 21, dadurch gekennzeichnet, daß **Verbindung A** ausgewählt ist aus folgender Gruppe:

- (1RS,3RS,6RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexan-1,3-diol,

- (+)-(1R,3R,6R)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexan-1,3-diol,
- (1RS,3RS,6RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-hydroxyphenyl)-cyclohexan-1,3-diol,
- (1RS,3SR,6RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexan-1,3-diol,
- (+)-(1R,2R,5S)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-5-methyl-cyclohexyl)-phenol oder
- (1RS,2RS,5RS)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-5-trifluoromethyl-cyclohexyl)-phenol,

vorzugsweise als Hydrochlorid.

23. Wirkstoffkombination gemäß Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die **Verbindung A in Gruppe e)** ausgewählt ist aus Verbindungen gemäß **Formel III** für die gilt, daß:

X ausgewählt ist aus

- 10 OH, F, Cl, OC(O)CH₃ oder H, vorzugsweise OH, F oder H, insbesondere F oder H.

und/oder

- 15 R⁹ bis R¹³, wobei 3 oder 4 der Reste R⁹ bis R¹³ H entsprechen müssen, unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

- 20 H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃ oder C₁₋₄-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; OR¹⁴ oder SR¹⁴, mit R¹⁴ ausgewählt aus C₁₋₃-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt;

vorzugsweise H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OCH₃ oder SCH₃

- 25 oder R¹² und R¹¹ einen 3,4-OCH=CH-Ring bilden

insbesondere dadurch gekennzeichnet, daß,

5 wenn R^9 , R^{11} und R^{13} H entsprechen, einer von R^{10} oder R^{12} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} oder SR^{14} , vorzugsweise OH, CF_2H , OR^{14} oder SCH_3 , insbesondere OH oder OC_{1-3} -Alkyl, vorzugsweise OH oder OCH_3 ,

10

oder,

15 wenn R^9 und R^{13} H entsprechen und R^{11} OH, OCH_3 , Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht, einer von R^{10} oder R^{12} auch H entspricht, während der andere OH, OCH_3 , Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht,

oder,

20 wenn R^9 , R^{10} , R^{12} und R^{13} H entsprechen, R^{11} ausgewählt ist aus CF_3 , CF_2H , Cl oder F, vorzugsweise F,

oder,

25 wenn R^{10} , R^{11} und R^{12} H entsprechen, einer von R^9 oder R^{13} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus OH, OC_2H_5 oder OC_3H_7 ,

ganz insbesondere bevorzugt,

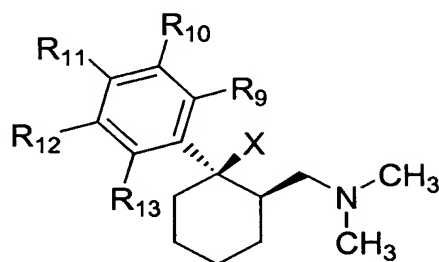
30

wenn R^9 , R^{11} und R^{13} H entsprechen, einer von R^{10} oder R^{12} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

Cl, F, OH, SH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ oder SR¹⁴, vorzugsweise OH oder OR¹⁴, insbesondere OH oder OC₁₋₃-Alkyl, vorzugsweise OH oder OCH₃.

5

24. Wirkstoffkombination gemäß Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der **Formel III** in Form ihrer Diastereomeren mit der relativen Konfiguration **IIIa**



10

IIIa

vorliegen, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil dieses Diastereomeren im Vergleich zum anderen Diastereomeren oder als reines Diastereomer

15

und/oder

, daß die Verbindungen der **Formel III** in Form des (+)-Enantiomeren, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil des (+)-Enantiomeren im Vergleich zum (-)-Enantiomeren einer racemischen Verbindung oder als reines (+)-Enantiomer vorliegen.

20

25. Wirkstoffkombination gemäß einem der Ansprüche 23 oder 24, dadurch gekennzeichnet, daß die **Verbindung A** ausgewählt ist aus folgender Gruppe:

25

- (+)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-fluoro-cyclohexyl)-

- phenol,
- (+)-(1S,2S)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol
oder
- (-)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol,

vorzugsweise als Hydrochlorid.

- 5 26. Wirkstoffkombination gemäß einem der Ansprüche 14 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß die **Verbindung B** ausgewählt ist aus:

Darifenacin, Duloxetine, Oxybutinin oder Tolterodin,

10 vorzugsweise ausgewählt ist aus

Duloxetine, Oxybutinin oder Tolterodin,

vorzugsweise ausgewählt ist aus

15

Oxybutinin oder Tolterodin.

- 20 27. Arzneimittel, vorzugsweise zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz, enthaltend eine Wirkstoffkombination gemäß einem der Ansprüche 14 bis 26 sowie gegebenenfalls geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe.

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft die Verwendung einer Kombination von Verbindungen der Gruppe A, insbesondere Opioiden, und Verbindungen der Gruppe B, insbesondere Antimuskarinika und anderen überwiegend peripher wirkenden Stoffen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz sowie entsprechende Arzneimittel und Verfahren zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz.